

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N° 8

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Lucien KNECHT

Né le 21 Octobre 1902, à Asnières (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le 20 JANV. 1943 *.... 19*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

EXPÉRIMENTALE

DE LA

DI-PHÉNYL-HYDANTOÏNE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **KNECHT.**

Prénom : **Lucien.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

KNECHT (Lucien). — Contribution à l'Etude expérimentale de la Di-Phényl-Hydantoïne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 76 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

KNECHT (Lucien). — Contribution à l'Etude expérimentale de la Di-Phényl-Hydantoïne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 76 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

KNECHT (Lucien). — Contribution à l'Etude expérimentale de la Di-Phényl-Hydantoïne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 76 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

KNECHT (Lucien). — Contribution à l'Etude expérimentale de la Di-Phényl-Hydantoïne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 76 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Lucien KNECHT

Né le 21 Octobre 1902, à Asnières (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

EXPÉRIMENTALE

DE LA

DI-PHÉNYL-HYDANTOÏNE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCC.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirur-	HAGUENAU	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BARIETY	Pathologie	médi-	LACOMME	Obstétrique.	
	cale.		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médi-	LAVIER	— Parasitologie.	
	cale.		LELONG	Pathologie	médi-
BESANÇON Justin.	Hydrologie.			cale.	
BONNET	Bactériologie		LEMAIRE	Pathologie	expéri-
BOULIN	Pathologie	médi-		mentale.	
	cale.		LENEGRE	— Pathologie	médi-
BROUET	Pathologie	médi-		cale.	
	cale.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
BULLIARD	Histologie.		MARCHAL	Pathologie	médi-
CACHERA	Pathologie	médi-		cale.	
	cale.		MENEGAUX	Pathologie	chirur-
CORDIER	Anatomie.			gicale.	
COSTE	Pathologie	médi-	MOLLARET	Pathologie	médi-
	gicale.			cale.	
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médi-
DELARUE	Anatomie patholo-			cale.	
	gique.		PATEL	Pathologie	chirur-
DELAY	Pathologie	médi-		gicale.	
	cale.		PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirur
DESGREZ (H.)	Physique.			gicale.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RENARD	Ophthalmologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RICHET	Physiologie.	
DOGNON	Physique.		SENEQUE	Pathologie	chirur-
FEVRE	Pathologie	chirur-		gicale.	
	gicale.		SICARD	Pathologie	chirur-
FUNCK-PRENTANO	Pathologie	chirur-		gicale.	
	gicale.		SOULIE	Pathologie	médi-
GALLIARD	Parasitologie.			cale.	
GARCIN	Pathologie	médi-	SUREAU	Obstétrique.	
	cale.		TURPIN	Pathologie	médi-
Mlle GAUTHIER-				cale.	
VILLARS	Anatomie patholo-		WILMOTH	Pathologie	chirur-
	gique.			gicale.	
DE GENNES	Pathologie	médi-			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirur-	HUGUENIN	Anatomie Patholo-	
	gicale.			gique.	
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	— Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirur-	PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.	
	gicale.		VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552019_0005

A MA FEMME ET A MES FILLES

A MON PERE ET A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

• Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui m'a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.*

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GLEY

Chef des Travaux de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et m'a fait bénéficier de sa
grande expérience des recherches
physiologiques.*

*En témoignage de ma recon-
naissance.*

A MES PROFESSEURS

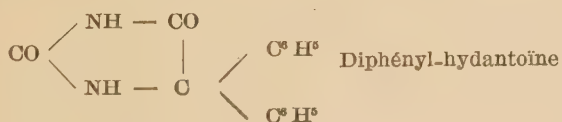
A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

En mars 1940, un article de la *Presse Médicale* dû à PAGNIEZ, faisait connaître les propriétés anti-épileptiques de la Diphényl-Hydantoïne que venaient de mettre en évidence aux U.-S.-A. MERRITT et PUTNAM. Depuis, plusieurs études, tant cliniques qu'expérimentales, dues à M. le Doyen BAUDOUIN et à HAZARD, ont permis d'observer les résultats annoncés par les américains. Plusieurs spécialistes français ont mis la substance à la disposition des médecins. Comme son nom l'indique, c'est le dérivé di-phénilique de l'Hydantoïne; cette dernière est une uréide résultant de l'union de l'urée avec l'acide glycocholique et répondant à la formule suivante :

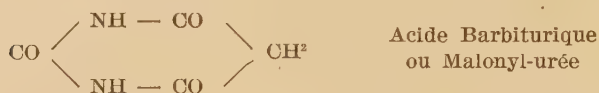


Dans la Diphényl-hydantoïne, deux radicaux phényliques remplacent les deux atomes d'Hydrogène du chaînon CH^2 :



Nous aurons, dans le présent travail, l'occasion de comparer les Hydantoïnes aux Barbituriques. Aussi est-il intéressant de rapprocher leur formule chimique : dans les Barbituriques existe également une molécule d'urée, mais celle-ci se soude à une molécule d'acide

malonique, de sorte que les Barbituriques diffèrent des Hydantoïnes par l'existence d'un chaînon CO Carboxyl supplémentaire. Cette minime différence suffit pour imprimer aux deux produits des propriétés physiologiques tout à fait distinctes :



L'étude de la Diphényl-hydantoïne qui va suivre est exclusivement expérimentale. Elle a été faite sous la direction du Docteur GLEY, Chef des Travaux de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris qui a bien voulu nous guider de ses conseils, et comporte les parties suivantes : historique, toxicité, action générale sur le système nerveux, action sur l'écorce cérébrale, étude chronaximétrique, antagonisme, absorption buccale, étude de la Méthyl-diphényl-hydantoïne.

HISTORIQUE

L'Hydantoïne a été découverte par BAEYER qui a publié ses premiers travaux en 1861. Quatre ans plus tard, l'Ethyl-hydantoïne a été préparée par HEINTZ, puis la Méthyl-hydantoïne par NEUBAUER en 1867.

En 1891, GUARESCHI entrevoit une première possibilité d'utilisation thérapeutique et procède à des essais cliniques dont il a publié les résultats à l'Académie de Médecine de Turin. Les dérivés alcoylés de l'Hydantoïne sont alors reconnus comme doués de propriétés hypnotiques faibles, d'ailleurs considérablement accrues par l'introduction d'un radical aromatique dans leur molécule. Aussi, un certain nombre de produits appartenant à cette série de l'Hydantoïne font-ils leur apparition en thérapeutique.

Le plus important de ces dérivés est pendant longtemps le Phényl-éthyl-hydantoïne ou « Nirvanol » que WERNECH est le premier à présenter en 1916 comme soporifique et calmant nervin. Puis, BRESLER rend compte de ses auto-expériences; FREUND, FUHRMANN, MAJERUS, apportent leurs observations cliniques dont un certain nombre est consigné, en ce qui concerne l'emploi du Nirvanol en pédiatrie, dans la thèse de Freda ROEDER, tandis que CARSTEN, CURSCHMANN, Charlotte JACOB, citent les premiers cas d'intoxication.

Hypnotique moins actif que le Véronal, le Nirvanol est alors utilisé à la dose moyenne de 0 gr. 25 à 1 gramme en cachets ou en comprimés; on emploie aussi les solutions aqueuses de son sel de sodium par voie buccale ou

par voie hypodermique, mais on se rend vite compte que ces dérivés ont l'inconvénient de déterminer assez souvent des érythèmes et de provoquer à la longue des troubles du système nerveux, ainsi que de l'hyperthermie. Des produits de dédoublement et des isomères optiques de ce Phényl-éthyl-hydantoïne sont alors préparés, mais, s'ils possèdent une activité comparable, ils ont également une toxicité en général aussi élevée et ne présentent en conséquence pas davantage d'intérêt. D'autre part, Arnold WOSZWINKEL, de Berlin, utilise un Valérianate bromé de l'Hydantoïne à la dose de 0 gr. 20 deux à quatre fois par jour comme sédatif nerveux et un Valérianate iodé de l'Hydantoïne comme hypnotique à la dose de 0 gr. 50 à 0 gr. 80.

Il faut néanmoins attendre la publication en 1938 des expériences physiologiques effectuées par les américains MERRITT et PUTNAM de Boston pour que les propriétés anti-convulsivantes du dérivé diphénilique de l'Hydantoïne soient mises en évidence. Ces auteurs examinèrent par la méthode exposée ci-dessous un grand nombre de sédatifs et d'hypnotiques connus ainsi que d'autres produits afin de déterminer lequel d'entre eux possédait l'effet anticonvulsivant le plus important avec l'action narcotique la plus faible.

A cette fin, ils procédaient de la façon suivante : le seuil convulsivant était déterminé en faisant passer des intensités croissantes d'un courant électrique à travers la tête de l'animal servant aux essais, en l'occurrence le chat. Pour cela, deux électrodes étaient placées, l'une dans la bouche, l'autre sur le revêtement pileux, préalablement mouillé, de la région occipitale. Le courant était fourni par une batterie de 45 volts et son intensité, mesurée en milliampères, pouvait varier de 0 à 50; un commutateur interrompait le circuit au rythme de 80 à la seconde, un tel courant d'allure rectangulaire semblant plus efficace et plus constant dans son action qu'un courant à ondes sinusoïdales. Pour chaque examen, le cou-

rant était appliqué pendant une durée de dix secondes; si aucune convulsion ne se produisait, un autre courant plus intense était appliqué après un intervalle d'au moins cinq minutes. Le minimum d'ampérage nécessaire pour la production de la convulsion a été admis comme l'index du seuil convulsivant. Ce seuil était toujours déterminé immédiatement avant l'administration du produit essayé, puis après celle-ci au bout d'un intervalle de temps variant de deux heures et demie à quatre heures dans le but de permettre l'absorption de la drogue.

Avant d'exposer le résultat de ces essais, il y a lieu de noter que, pour des animaux non traités ou chez ceux n'ayant absorbé que des drogues peu efficaces, le seuil demeurait, pour un animal donné, remarquablement constant sur de longues périodes de plusieurs semaines; il variait d'un animal à l'autre en proportion directe de leur poids; c'est ainsi que, pour des chats pesant de 2 à 3 kilogs, le seuil convulsivant était habituellement compris entre 10 et 20 milliampères.

Une première série d'expériences fut faite en administrant une dose unique des produits essayés, puis une seconde série en administrant des doses quotidiennes. D'après leur nature, MERRITT et PUTNAM classèrent les résultats en six catégories :

1° Drogues qui produisent une narcose complète : elles furent toutes efficaces pour la production de la hausse du seuil convulsivant. Dans beaucoup de cas, il fut impossible d'obtenir une convulsion chez l'animal en narcose, même au moyen du maximum de courant de l'appareil, soit 40 à 60 milliampères. A des doses sub-narcotiques, quelques drogues de ce groupe étaient relativement inefficaces; parmi elles, nous avons relevé : l'alcool, le n-phényl-éthyl-propyl-barbital et le phényl-uréthane.

2° Drogues non narcotiques inefficaces quand elles sont administrées aux doses correspondant à la limite

de tolérance; dans la liste des 67 substances essayées, nous avons particulièrement noté : allantoïne, acide acétylsalicylique, sulfate d'atropine, acide dimandélique, diphényl-uréthane, benzoate de phényl, n-p-métoxy-phényl-barbital, pilocarpine, extrait hypophysaire, salicylate de phényl, s-diphénylurée, hydantoïne, di (p-métoxy) phényl-hydantoïne, méthyl-diphényl-hydantoïne, triphényl-hydantoïne.

3° Drogues non narcotiques efficaces : la diphényl-hydantoïne, l'acétophénone, plusieurs dérivés phénoniques et cétoniques (acétophénone-oxime, benzophénone et propriophénone) furent les seules substances qui, à des doses non narcotiques, possédèrent un effet anticonvulsif comparable à celui du phénobarbital (1). Quant aux bromures, à des doses non narcotiques, ils n'élevèrent que modérément le seuil des convulsions. En ce qui concerne la diphényl-hydantoïne, les doses, par différentes voies d'administration, qui rendirent le chat inapte aux convulsions électriques malgré un courant de 40 à 60 milliampères, furent les suivantes : 0 gr. 015 par kilogramme de poids d'animal par voie intra-veineuse, 0 gr. 025 par voie intra-péritonéale et 0 gr. 05 par voie buccale; à ces doses, on observa une attitude légèrement ébrieuse dans le premier et le second cas et un léger déséquilibre dans le troisième.

4° Drogues qui abaissent le seuil des convulsions; les auteurs américains citent parmi elles : le sulfate de strychnine qui, administré à une dose sub-convulsive, abaissa le seuil convulsivant de 14 à 4 milliampères; le pitresin (2) qui, additionné d'eau à doses fractionnées dans l'heure ayant suivi son absorption, abaissa le seuil de 20 à 11 milliampères.

5° Anhydride carbonique : chez des chats ayant res-

(1) Désigne aux U.S.A. le phényl-éthyl-malonyl-urée ou gardénal.

(2) Extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

piré un mélange de gaz carbonique et d'oxygène jusqu'à présenter un degré marqué d'hyperpnée, il fut impossible de provoquer des convulsions avec un courant de 30 à 40 milliampères; mais, après avoir respiré un air normal pendant quelques minutes, le seuil convulsivant retombait à son niveau habituel.

6° Cette catégorie rassemble les résultats des expériences comportant l'administration de doses renouvelées quotidiennement. Elles ont été faites avec le bromure de sodium, le phénobarbital et la diphényl-hydantoïne. Le seuil convulsivant était recherché dans l'intervalle de l'administration des produits. Voici ces résultats : le bromure de sodium a eu peu d'action sur le seuil convulsivant bien que les animaux aient présenté des symptômes toxiques et soient éventuellement morts d'empoisonnement bromuré. Le phéno-barbital, employé à des doses quotidiennes de 25 milligrammes pour un chat pesant 2 kg. 700, fit monter le seuil convulsivant à un niveau de 34 milliampères six jours après le commencement de l'expérience, puis il retomba graduellement en deux semaines environ à son niveau initial sans avoir produit à aucun moment de symptôme toxique sérieux. Quant à la diphényl-hydantoïne employée à des doses de 25 à 40 milligrammes pour un chat pesant 2 kg. 500, elle éleva en cinq jours le seuil convulsivant à un point où il n'était plus possible, avec le courant employé, de provoquer de convulsions ; avec la continuation de l'expérience, le seuil retombait également presque à son niveau initial en un peu plus de deux semaines ; l'animal n'était pas non plus empoisonné par ces doses.

Ces expériences physiologiques de MERRITT et PUTNAM furent complétées par F. GIBBS qui procéda à l'enregistrement d'électrogrammes traduisant l'activité électrique du cortex cérébral. Ces tracés d'électro-encéphalogrammes montrèrent que les convulsions produites par l'excitation électrique du cortex semblent plus similaires à celles du grand mal épileptique spontané de l'homme que

celles obtenues par toute autre méthode. On avait donc désormais à sa disposition une méthode simple, pratique et sûre permettant de rechercher des produits anticonvulsivants.

De l'ensemble de ces expériences, on espérait certes apprendre quelque chose sur la configuration moléculaire qui serait la plus efficace dans la prévention des convulsions, mais cet espoir est, jusqu'à présent, demeuré vain. En effet, il y a bien une similitude dans l'édifice moléculaire des barbituriques et de la diphényl-hydantoïne, ainsi que nous l'avons vu dans l'introduction, et les acétophénones ont bien des liaisons semblables à celles de la Diphényl-hydantoïne mais, par contre, des substances ayant des édifices moléculaires semblables se trouvent aussi parmi les produits inefficaces. On ne peut donc rien en conclure d'une façon définitive à ce sujet, mais il n'y a aucune raison de penser que l'anticonvulsivant idéal ait été trouvé et d'autres recherches peuvent être entreprises dans ce but, même en dehors des dérivés phénylés.

Quoi qu'il en soit, étant donné qu'au point de vue thérapeutique les bromures et les barbituriques avaient été introduits tout d'abord comme soporifiques et que leur emploi dans le traitement de l'épilepsie avait été basé uniquement sur la clinique, il semblait à plus forte raison logique d'essayer sans tarder, pour le traitement de cette maladie, des produits qui se montraient expérimentalement des anticonvulsivants plus efficaces et moins toxiques que les bromures, au moins aussi efficaces que les barbituriques sans être plus toxiques, tout en n'ayant pas les propriétés hypnotiques de ces deux catégories de corps.

Cette expérimentation clinique commença donc aux Etats-Unis aussitôt que les résultats d'essais physiologique furent connus et que fut faite une étude pharmacodynamique, pharmacologique et toxicologique par KRAYEY, KAMM et GRUZHIT. Dès septembre 1938, MERRITT

et PUTNAM publièrent une première statistique portant sur 118 sujets atteints de grandes crises convulsives et considérés comme pratiquement incurables; or, 58 p. 100 auraient été complètement guéris et 27 p. 100 virent le nombre de leurs crises grandement diminué, tandis que 5 p. 100 n'étaient que modérément améliorés et que, chez 10 p. 100, il n'y eut aucun changement. Au Congrès International de Neurologie de Copenhague de 1939, ces auteurs rapportent des résultats portant sur 350 cas d'épilepsie avec 79 p. 100 de résultats favorables et 15 p. 100 d'échecs.

Depuis cette époque, le nombre des publications américaines et anglaises sur ce sujet s'est rapidement accru. Parmi les principales, citons celles de BLAIR, BAILEY et GREGOR qui signalent l'action favorable, parfois « dramatique » du produit; de STEEL et SMITH, de KIMBALL, de WILLIAMS, de HODGSON et REESE, de M. CARTAN et CARSON, de PHILIPS, etc...

En France, le nouveau médicament fut révélé au milieu médical par l'article de Ph. PAGNIEZ qui est d'avis, en mars 1940, que ce nouveau mode de traitement de l'épilepsie paraît tout à fait digne d'attention, mais croit néanmoins nécessaire de le réserver aux seuls cas rebelles au gardénal, opinion alors partagée par FETTERMANN, tandis que COHEN, SCHOWSTACK et MYERSON préconisent, dans ces cas, l'association gardénal-dilantin-sodium (1), la synergie entre les deux médicaments étant remarquable.

Bien que notre thèse soit uniquement expérimentale, il nous a paru intéressant, à toutes fins utiles, d'exposer sommairement à la fin de cet historique, et en outre des recherches physiologiques, l'état actuel de la question de la D. P. H. (2) et du D. P. H. S. (3) au point de vue

(1) La diphényl-hydantoïne a été spécialisée sous les noms de Dilantin aux U.S.A. et d'Epanutin en Angleterre.

(2) Di-phényl-hydantoïne.

(3) Di-phényl-hydantoïmate de soude.

thérapeutique. Dans cette intention, nous avons fait ci-dessous de larges emprunts aux si intéressantes communications faites à l'Académie de Médecine par le Professeur BAUDOUIN.

C'est dans la séance de l'Académie du 4 mars 1941 que celui-ci parle pour la première fois de ses travaux sur la D. P. H. : après quelques essais cliniques effectués avec une certaine quantité du produit, qu'il avait pu se procurer malgré la guerre, il fit préparer en France de la diphénylhydantoïne. Celle-ci, examinée au point de vue de ses propriétés physiques et chimiques et de sa toxicité sur l'animal, par le Professeur HAZARD et M. BOUGAULT, s'étant montrée identique au produit américain, le Professeur BAUDOUIN put entreprendre une série d'expériences cliniques : avec des doses quotidiennes de 0 gr. 30 à 0 gr. 50, ni accidents nerveux, ni troubles digestifs, ne sont alors signalés, à condition d'absorber le produit au cours des repas pour éviter des brûlures d'estomac; quant à des incidents cutanés, ils se bornent à ces doses à de l'érythrodermie, qui disparaît avec l'arrêt de l'administration du médicament. Au-delà de 0 gr. 50, des phénomènes toxiques risquent de se produire, consistant, sur le système nerveux, en étourdissements, tremblements, démarche ataxique et, sur la peau, en rashes variés.

Dans l'introduction de sa thèse traitant du diphénylhydantoïnite de soude au point de vue clinique, Mr. CAILLEAULT rappelle certes deux accidents mortels survenus chez des enfants, cas cités par BRISSOT et DELAGE, mais il ne doit s'agir là que de cas isolés dus aux conditions particulières de la thérapeutique chez les enfants qui ne préviennent pas quand ils ressentent des troubles légers qui conduisent, par précaution, lorsqu'ils sont signalés par des adultes, à suspendre provisoirement le traitement ou même à l'interrompre d'une façon définitive. D'ailleurs, au cours d'une enquête entreprise par la « Vie Médicale » en août et septembre 1942, aucun autre cas

semblable n'est signalé par de nombreux auteurs : CHAVANY, Professeur CLAUDE, Professeur LAIGNEL-LAVASTINE, PAGNIEZ, PLICHET; et même BERGOUIGNAN et le Professeur LEGRAND trouvent que les résultats seraient meilleurs dans l'épilepsie juvénile. En réponse aux cas de BRISSOT et DELAGE, à la Société Médico-Psychologique en mai 1942, le Professeur BAUDOUIN et DAUMEZON disent que la D. P. H. a des indications indéniables dans les absences, tandis que GUIRAND met en garde contre les perturbations que peuvent apporter à l'expérimentation thérapeutique les conditions de dénutrition actuelle, les sujets affaiblis faisant des accidents qu'on ne verrait pas dans les conditions normales; et si MARCHAND apporte quelques résultats semblant défavorables, par contre GUICHARD cite à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon une nette diminution du chiffre mensuel des crises comitiales chez des malades anciens avec démence profonde en remplaçant 0 gr. 30 de gardénal par une même quantité de D. P. H.; par contre, le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE s'est heurté à des échecs avec des malades internés ayant des formes mentales.

De l'ensemble de ces observations semble ressortir qu'il ne faudrait pas généraliser hâtivement la crainte d'accidents et renoncer aux bienfaits que cette nouvelle thérapeutique est susceptible d'apporter.

D'autre part, dans une seconde communication à l'Académie de Médecine le 8 juillet 1941, le Professeur BAUDOUIN rend compte, avec le Professeur HAZARD, de l'expérimentation faite sur le chien. Celui-ci supporte, même pendant longtemps, des doses relativement fortes administrées par voie buccale, mais se comporte tout à fait différemment quand le produit est injecté par voie intra-veineuse. Il semble qu'il s'agit d'une action offensive sur le cœur, hypotensive inhibitrice manifeste à 0 gr. 01 par kilogramme de poids d'animal et dépressive à 0 gr. 05 par kilogramme, aussi bien avec la diphénylhydantoïne elle-même qu'avec son sel sodique. Cette

action, souvent très prononcée, semble plus ou moins intense suivant les animaux et suivant la marque du produit utilisé. Elle a lieu même quand le nerf pneumogastrique est sectionné ou paralysé; c'est donc un effet vagal d'origine centrale. Il s'y ajoute une action musculaire dépressive directe.

Tous ces effets dépresseurs de la D. P. H. ne sont en rien modifiés par la spartéine, mais néanmoins certains sels de calcium, par leur action cardiotonique et musculaire directe, les combattent efficacement. Cependant, ces phénomènes, bien que passagers à des doses faibles, semblent assez marqués pour que, chez l'homme, l'emploi de la D. P. H. et du D. P. H. S. soit à proscrire en injection intra-veineuse.

Enfin, dans une récente communication à l'Académie de Médecine (séance du 21 juillet 1942), le Professeur BAUDOUIN et A. REMOND apportent les conclusions d'une expérience plus étendue puisqu'elle porte sur 70 malades régulièrement suivis au point de vue clinique et électro-encéphalographique. Ces auteurs, dans la grande majorité des cas (65 sur 70), qui étaient d'ailleurs presque tous des cas difficiles ayant résisté aux médications classiques, ont associé la diphényl-hydantoïne à des doses relativement faibles de gardénal. Ils ont, en effet, constaté cliniquement que les barbituriques et les hydantoïnes n'agissent pas sur les mêmes éléments du système nerveux et qu'ils produisent d'ailleurs des effets bien différents quand ils sont ingérés à dose toxique.

Voici les règles qu'ils suivent en matière de posologie : chez l'adulte, débiter en général à 0 gr. 30 de D. P. H. associé à 0 gr. 10 de gardénal. Si le résultat est insuffisant, monter à 0 gr. 40, puis à 0 gr. 50, dose à ne pas dépasser, en augmentant ou non le gardénal de quelques centigrammes. Chez l'enfant, les doses varient suivant l'âge : jusqu'à cinq ans, la dose de début est 0 gr. 10 de D. P. H. qui peut être poussée à 0 gr. 15 et même 0 gr. 20; de cinq à dix ans, 0 gr. 15 à 0 gr. 25; de dix

à quinze ou seize ans, on peut éventuellement aller jusqu'à 0 gr. 30; dans tous les cas, on peut associer le gardénal, dont la dose moyenne est environ le tiers de la dose de D. P. H.

Le résultat statistique pour ces 70 malades est le suivant : 27,1 p. 100 de guérisons apparentes, soit aucune crise pendant plusieurs mois chez des sujets en ayant auparavant plusieurs par jour; 40 p. 100 de grande amélioration, 28,6 p. 100 d'amélioration légère, 3,3 p. 100 de résultat nul et 0 p. 100 d'aggravation. Ces résultats sont loin d'être négligeables et n'auraient sans doute pu être obtenus qu'avec des doses de gardénal élevées à un point tel qu'elles deviennent insupportables à cause de l'engourdissement intellectuel et de la torpeur qu'elles provoquent. Or, la D. P. H. ne produit aucun effet comparable et son association avec des doses relativement faibles de gardénal est presque toujours bien supportée à ce point de vue, ce qui est précieux pour des comitiaux tenant à leur activité intellectuelle.

Le Professeur BAUDOUIN et A. REMOND rappellent également les précautions qu'exige l'emploi de la D. P. H. en thérapeutique : tout d'abord n'agissant qu'après un temps d'accumulation de trois à huit jours, il faut avoir soin de ne pas supprimer brusquement le médicament employé jusque-là par le malade sous peine d'accidents graves non imputables à la D. P. H.; d'autre part, il faut avoir soin de « tâter la susceptibilité » du malade par des doses faibles et moyennes de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 et de ne monter que prudemment, en cas de besoin, à des doses de 0 gr. 40 à 0 gr. 50, quantité à ne pas dépasser. En observant ces règles, on n'évitera certes pas toujours des incidents, mais des accidents graves seront improbables. Il est d'ailleurs permis de douter que la D. P. H. puisse provoquer des accidents mortels aux doses thérapeutiques, si l'on se reporte à l'observation de ARING et ROSENBAUM : en effet, à quatre reprises, un jeune homme, qui absorba des doses de D. P. H. S. variant

entre 4 et 7 grammes, ne réussit chaque fois qu'à provoquer un syndrome ressemblant à une ivresse grave et qui guérit en quelques jours; pas de somnolence ni de coma mais, au contraire, excitation, céphalée, nausées et vomissements, et surtout ataxie, nystagmus et diplopie.

Dans les incidents qui peuvent se produire, même aux doses thérapeutiques, ce qui domine est, en effet, un syndrome d'incoordination des mouvements. Le plus souvent, il ne s'agit que d'une sensation subjective de déséquilibre, sans que l'on relève rien d'objectif. Dans la série de 70 malades observés, et pour des doses de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de D. P. H., cette sensation d'ataxie existe chez un malade sur 4 ou 5; dans un cas sur 13 seulement, on constate une démarche légèrement titubante, dans un cas sur 12 une diplopie légère et il n'y eut qu'un cas d'éruption cutanée (rash scarlatiniforme). Ces troubles peuvent disparaître spontanément, même sans baisser les doses; dans d'autres cas, il faut les diminuer légèrement, quitte à remonter ensuite; dans d'autres, il faut suspendre la D. P. H. un jour sur quatre ou cinq; enfin, pour certains malades, on ne peut dissocier la zone thérapeutique de celle des incidents et il faut renoncer au produit.

Le Professeur BAUDOUIN et A. REMOND concluent en disant que la D. P. H., maniée avec les précautions qui s'imposent, semble ne pas comporter de danger et que les incidents qu'entraîne son emploi peuvent être réduits au minimum. La D. P. H. ou, plus exactement, l'association D. P. H.-gardénal est, disent-ils, une excellente médication de l'épilepsie. Ils ajoutent, néanmoins, que certains cas réagissent mieux au bromure ou au gardénal. Chaque malade pose donc un problème thérapeutique qui doit être individuellement résolu.

Dans la discussion qui a suivi cette communication, J. LHERMITTE souligne les points suivants : 1° la nécessité d'utiliser des doses suffisamment élevées de di-

phényl-hydantoïne si l'on veut réaliser le freinage complet des paroxysmes; 2° la non moins grande nécessité d'associer au nouveau médicament une dose suffisante de gardénal (0 gr. 10 au moins); 3° l'obligation de procéder à un passage très gradué entre la médication bromée ou barbiturique et la thérapeutique par la D. P. H., cette substance ne réalisant ses effets que grâce à des doses cumulatives; 4° avoir soin de ne diminuer la dose de barbiturique précédemment appliquée que huit jours après la mise en œuvre de la nouvelle médication. Quant à PAGNIEZ, il considère que l'introduction de la D. P. H. et de ses sels dans le traitement de l'épilepsie constitue un progrès important mais qui n'est pas comparable à celui qu'a représenté il y a vingt-cinq ans l'apparition des barbituriques. Pour cet auteur, qui n'a observé avec la D. P. H. ou le D. P. H. S. qu'exceptionnellement des accidents d'intolérance et jamais d'accidents graves, la D. P. H. agirait plutôt sur les accidents de petit mal, et les barbituriques sur les accidents convulsifs. Quant à R. FABRE, il rend compte de l'étude toxicologique de la D. P. H. qu'il a poursuivie en collaboration avec A. FABRE : aux doses subtoxiques, ils ont constaté que le cobaye a des réflexes violents et manifeste une notable agitation; la fixation de la D. P. H. se fait électivement sur le cerveau, le cervelet, les centres médullaires et le sang, la localisation hépatique et rénale étant de moindre importance; enfin, la transformation de la D. P. H. dans l'organisme semble rapide car, après 24 heures, on ne retrouve qu'une minime quantité de D. P. H. non modifiée.

En conclusion de cet examen historique de la question qui nous préoccupe, nous remarquerons que, si la littérature médicale commence à être assez riche en ce qui concerne l'emploi thérapeutique de la diphényl-hydantoïne et de ses sels ainsi que sur les observations cliniques qui en résultent, par contre elle demeure relativement pauvre sur l'expérimentation physiologique de

ces produits. A part les travaux de MERRITT et PUTNAM aux U.S.A., ceux des Professeurs BAUDOUIN et HAZARD, de R. FABRE cités ci-dessus en France, nous n'avons relevé, depuis près de quatre années, que peu de communications physiologiques indépendamment de celle faite par P. GLEY à la Société de Biologie le 22 mars 1941 au sujet de l'action de la diphényl-hydantoïne sur l'écorce cérébrale, et dont nous aurons l'occasion de parler plus en détail au cours de notre thèse.

TOXICITÉ

Il est fort utile, en ce qui concerne une substance destinée à l'usage thérapeutique, de connaître sa toxicité, ce qui permet de savoir jusqu'à quelle dose on peut l'employer sans danger. C'était donc une des premières recherches à faire que celle du coefficient de toxicité.

La toxicité doit être déterminée avec la plus grande précision possible. Cette recherche nécessite l'emploi d'un nombre relativement considérable d'animaux, car l'expérimentation n'a de valeur qu'autant qu'elle peut être considérée comme statistique. En effet, la sensibilité individuelle des sujets à une substance donnée n'est jamais fixe et varie dans une limite relativement assez large. On peut, d'une façon générale, admettre qu'elle varie de 1 à 2, autrement dit qu'avec une même espèce, toutes choses égales d'ailleurs, c'est-à-dire sur des animaux de même race, de même sexe, de même âge, se trouvant dans les mêmes conditions physiologiques, il se rencontre des sujets dont la sensibilité est deux fois plus grande que celle d'autres individus; ils meurent donc avec une dose de produit égale à la moitié de celle qui tue les autres.

Ces variations de sensibilité individuelle aux toxiques peuvent paraître, à un examen superficiel, très considérables. En réalité, elles paraissent minimales quand on les compare à d'autres faits de sensibilité observés dans le domaine des hormones, notamment des hormones sexuelles. C'est ainsi, par exemple que, en ce qui concerne l'« Œstradiol », P. GLEY a constaté, déterminant la sen-

sibilité à cette hormone d'un lot de 121 rates ovariectomisées, que la dose d'hormone nécessaire chez ces animaux pour déterminer l'œstrus variait de 1,5 à 100 γ (1). Si l'on tient compte, d'autre part, qu'il existe une race de rat, la souche dite « Wistar », utilisée aux U.S.A. et pour laquelle la dose d'œstradiol nécessaire pour provoquer l'œstrus ne dépasse pas 0,1 γ , on voit que, chez les rates, la sensibilité individuelle à cette hormone varie de 1 à 1.000.

Ces considérations ont amené depuis longtemps les pharmacologistes à préciser la notion de toxicité. A la suite des expériences de TREVAN et d'autres pharmacologistes, on prend habituellement pour mesure de la toxicité la « dose toxique moyenne » ou D. L. 50 des auteurs anglo-saxons (dose létale 50). Cette dose toxique moyenne est celle qui, administrée à un grand nombre d'animaux, détermine une mortalité de 50 p. 100. C'est une valeur qui peut être déterminée seulement par une expérience statistique et qu'on ne saurait mieux comparer, pour faire comprendre sa nature, qu'à un caractère morphologique comme la taille pour laquelle de nombreuses mesures permettent d'établir une moyenne. C'est donc cette dose toxique moyenne qu'il fallait tout d'abord déterminer en ce qui concerne la Diphényl-hydantoïne.

Une pareille expérimentation statistique peut être faite seulement sur de petites espèces. Aussi, depuis plusieurs années, la pharmacologie utilise-t-elle de plus en plus la souris qui permet presque seule de consacrer un nombre suffisant d'animaux à cette recherche. C'est donc sur cette espèce qu'ont porté les déterminations.

Il n'y a pas lieu, à notre avis, bien que les deux corps soient utilisés thérapeutiquement, de distinguer entre la

(1) P. GLEY. Sur les variations individuelles de la sensibilité à la Folliculine des rates ovariectomisées. 70^e Congrès des Sociétés Savantes, 1937.

Diphényl-hydantoïne et le Diphényl-hydantoïmate de soude et cela pour deux raisons : tout d'abord, au point de vue expérimental, c'est toujours le Diphényl-hydantoïmate de soude que l'on emploie. La Diphényl-hydantoïne n'est, en effet, pas soluble en milieu neutre et, pour en faire la solution nécessaire aux expériences, il faut l'alcaliniser, ce qui obligatoirement la fait passer à l'état de sel de soude. D'autre part, le poids moléculaire des deux corps ne diffère que du poids d'un atome de sodium, c'est-à-dire de moins du $1/10^{\circ}$ du poids moléculaire (P. M. de la D. P. H. = 236). Comme, d'autre part, la précision de nos mesures de toxicité ne dépasse pas 10 p. 100, on voit qu'il serait illusoire d'attribuer une trop grande importance à cette différence.

La détermination a été faite en utilisant deux voies d'absorption : la voie intra-veineuse et la voie buccale. Dans les deux cas, quelques essais préliminaires réalisés sur un petit nombre d'animaux ont permis de déterminer la limite extrême de la toxicité de la D. P. H. Nous ne retiendrons pas ces essais dont il n'a pas été tenu compte pour le calcul définitif de la dose toxique moyenne.

TOXICITÉ DE LA D. P. H. PAR VOIE INTRA-VEINEUSE. —

La technique suivie est celle qui est habituellement employée dans les expériences où l'on est amené à injecter à une souris une substance par voie veineuse. L'appareil à contention utilisé est celui de Dale, tel qu'il est employé au laboratoire de la Faculté de Médecine. Les injections sont faites avec des seringues de 1 cc. divisées en vingtièmes de cc. On injecte autant de divisions de la seringue que la souris pèse de grammes, ce qui réalise automatiquement la correction de poids. On utilise des aiguilles fines dont le diamètre n'excède pas $5/10^{\circ}$ et, pour rendre la veine caudale plus apparente et faciliter la vaso-dilatation, on produit l'immersion de la queue dans de l'eau chauffée à $+53^{\circ}$. Après l'injection, les souris sont placées dans une armoire spéciale main-

tenue à la température de 25°. Cette précaution est indispensable car les souris sont très sensibles aux écarts de température et, d'autre part, même celle d'entre elles qui supporterait la dose injectée se trouvent alors en état de moindre résistance.

Les souris étaient divisées en groupes de cinq animaux et chaque groupe recevait une dose différente. Nous avons utilisé un nombre suffisant de doses de façon à obtenir dans un groupe une mortalité nulle et dans un autre une mortalité de 100 p. 100. Les doses que nous avons utilisées à cet effet ont varié de 3 mgr. 25 à 4 mgr. 25, ces chiffres s'entendant par 20 grammes de poids corporel. On trouvera dans le tableau suivant (première colonne), l'échelle des doses utilisées; on trouvera dans la deuxième colonne le nombre de morts observés dans chaque groupe.

TABLEAU I

Doses (mgr p. 20 gr.)	Mortalité.	Différence de mortalité f	Moyenne des doses d	Produit f × d
4,25	5	2	4,125	8,250
4,00	3	— 1	3,875	— 3,875
3,75	4	0	3,625	0
3,50	4	4	3,375	13,500
3,25	0			
		5		17,875

Il s'agit maintenant de tirer parti de ces données expérimentales pour calculer la dose toxique moyenne. S'il fallait, en effet, déterminer empiriquement la dose

en provoquant une mortalité de 50 p. 100, on serait obligé de consacrer à cette expérimentation un nombre impressionnant d'animaux.

Plusieurs procédés permettant d'arriver à ce résultat par un artifice de calcul ont été employés. Le premier en date est celui de TREVAN (1). Nous employons ce procédé qui nous paraît plus fidèle que les modifications qui en ont été proposées, comme celle de KARBBER.

L'artifice de calcul indiqué par TREVAN repose sur les considérations suivantes : soit une série de déterminations comme celles de notre tableau. Il est évident qu'il ne serait pas légitime de faire la moyenne des chiffres de mortalité trouvés. Pour chaque dose employée, le chiffre de mortalité trouvé totalise en effet les animaux sensibles à cette dose et ceux qui auraient été tués pour des doses inférieures; on trouverait donc des chiffres trop élevés. L'artifice de TREVAN consiste essentiellement à corriger le chiffre de mortalité correspondant à chaque dose en en défalquant le chiffre de mortalité correspondant à la dose immédiatement inférieure. On obtient donc ainsi une nouvelle série de chiffres que nous appellerons la différence de mortalité et qui sont inscrits dans la troisième colonne de notre tableau.

Remarquons qu'il peut arriver que cette différence change de sens. Cela se produit par suite d'une répartition inégale d'animaux sensibles ou résistants. La mortalité se trouve alors plus basse à une dose qu'elle ne l'est à une dose immédiatement inférieure. C'est ce qui s'est produit dans une expérience du tableau où la mortalité a été de 3 à la dose de 4 mgr., alors qu'elle était

(1) On trouvera l'analyse du travail de TREVAN ainsi qu'un exposé critique de la question dans quatre mémoires qui ont été publiés sous la signature de MM. J. RÉGNIER, S. LAMBIN et E. SZOLLOSI, sous le titre : Données générales pour la mesure, le calcul et l'expression du pouvoir toxique des substances médicamenteuses. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*. Tome 35. 1937. P. 329-363 ; 709-734.

de 4 à la dose de 3 mgr. 75. Dans ce cas, on affecte le chiffre correspondant de différence de mortalité du signe —.

Dans la quatrième colonne de notre tableau se trouve la moyenne arithmétique des doses consécutives.

Pour calculer la dose toxique moyenne, on applique la formule donnée par TREVAN :

$$\text{dose toxique moyenne} = \frac{\sum (f \times d)}{\sum f}$$

f étant la différence de mortalité et d les moyennes des doses consécutives.

Le calcul de ces deux sommes se trouve fait sur notre tableau, de sorte que nous aurons :

$$\text{dose toxique moyenne} = \frac{17,875}{5} = 3,57$$

ce chiffre étant exprimé en milligrammes par 20 gr. et, comme il est usuel de rapporter la toxicité au kilogramme de poids vif, on dira que la toxicité de la Diphényl-hydantoïne est de : $3,57 \times 50 = 178,5$ milligrammes par kilogramme ou 18 centigrammes par kilogramme.

Les chiffres de toxicité n'ont par eux-mêmes qu'un intérêt restreint. Ils ne prennent leur importance que par comparaison. Il est intéressant de pouvoir comparer la dose toxique d'un médicament à sa dose active thérapeutiquement. Le rapport de ces deux grandeurs constitue ce que l'on a appelé *Coefficient chimiothérapique*. Plus l'écart entre la dose toxique et la dose active est grand, moins le maniement du produit est dangereux.

Il serait en vérité fort utile de déterminer le coefficient chimiothérapique de la Diphényl-hydantoïne. Malheureusement, cela n'est pas possible car, pour établir valablement ce rapport, il faut que ses deux termes soient recherchés sur la même espèce et on ne peut comparer un chiffre de toxicité établi sur la souris à un chiffre d'action thérapeutique établi sur une autre espèce.

Or, il se trouve que l'étude de l'activité de la D. P. H. est impossible chez la souris. Il ne s'agit pas d'une difficulté technique, mais d'une impossibilité essentielle tenant à ce que la souris ne présente pas d'épilepsie électrique.

Toutefois, nous avons un autre moyen de tirer parti de ce chiffre de toxicité. C'est de comparer ce chiffre à celui d'une substance ayant une action analogue. Nous avons justement une classe de corps voisins au point de vue chimique et dont l'application thérapeutique est la même. La comparaison entre les Barbituriques et les Hydantoïnes, qui doit être faite au point de vue épileptique, peut être faite au point de vue toxicité. ;

La toxicité de l'Evipan (n-méthyl-cyclohexényl-éthyl-malonylurée) mesurée dans les mêmes conditions, c'est-à-dire par voie intra-veineuse sur la souris et calculée par la méthode de TREVAN, s'élève à 15 centigrammes par kilogramme. Elle est donc un petit peu plus grande que celle de la D. P. H.; cette comparaison nous autorise à tirer la conclusion pratique à laquelle aboutit cette recherche de toxicité, soit que nous pouvons considérer comme permis chez l'homme d'employer la D. P. H. à une dose au moins égale à celle des Barbituriques.

TOXICITÉ DE LA D. P. H. PAR VOIE BUCCALE. — La D. P. H. étant habituellement employée par voie buccale, il était indispensable de compléter l'expérimentation précédente en déterminant sa toxicité quand elle est donnée par cette voie. Nous serons bref à ce sujet, car les recherches ont été conduites de la même façon que les précédentes. C'est également sur la souris que nous avons expérimenté. Le produit était mis en solution et injecté dans l'estomac au moyen d'une sonde œsophagienne. Cette sonde est tout simplement constituée par une sonde urétrale filiforme coupée à la longueur voulue. Les résultats de cette expérimentation se trouvent consignés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU II

Doses	Mortalité	Différence de mortalité f	Doses intermédiaires	Produit $f \times d$
10	5	2	9,5	19
9	3	— 1	8,5	— 8,5
8	4	1	7,5	7,5
7	3	1	6,5	6,5
6	2	0	5,5	0
5	2	0	4,5	0
4	2	1	3,5	3,5
3	1	1	2,5	2,5
2	0			
		5		30,5

On remarquera que l'échelle des doses est beaucoup plus étendue que pour la voie intra-veineuse. La plus faible dose a été de 2 mgr. et la plus forte de 10 mgr. Cet écart entre la dose tolérée et la dose provoquant une mortalité de 100 p. 100 s'explique sans doute par des inégalités dans l'absorption intestinale, mais nous croyons aussi qu'il a une autre cause et qui s'explique par la destruction dans la muqueuse intestinale de la D. P. H., ce que nous étudierons dans un chapitre spécial; il est probable que ce processus est variable d'un sujet à l'autre.

Le calcul de TREVAN appliqué aux chiffres du tableau donne :

$$\text{dose toxique moyenne} = \frac{30,5}{5} = 6,1.$$

En ramenant ce chiffre au kilogramme, on trouve une toxicité de 30 centigrammes par kilogramme, c'est-à-dire approximativement la moitié du chiffre de la toxicité par voie intra-veineuse.

ACTION GENERALE

SUR LE SYSTEME NERVEUX

Nous étudions, dans un autre chapitre, l'influence de la D.P.H. sur l'épilepsie électrique. Nous allons nous préoccuper pour l'instant de rechercher son influence d'ensemble sur le système nerveux. Dans ce but, nous avons injecté la substance par doses progressives à des chiens et observé le phénomène. Voici le protocole d'une de ces expériences :

30 JUILLET 1941 : Chien mâle adulte bâtard 7 kilogs. On découvre la veine saphène et à 10 h. 15 on injecte 25 centigrammes de D. P. H. (3 centigr. 5 environ par kilogramme). On n'observe aucun phénomène particulier. A 10 h. 25, nouvelle injection de 25 centigrammes (7 centigrammes par kilogramme au total). L'animal commence à s'agiter, paraît souffrir et pousse des cris. Notamment, ses membres antérieurs se raidissent ainsi que sa nuque et il prend l'attitude caractéristique de la rigidité décérébrée qu'on observe après la section des pédoncules cérébraux ou l'ablation du vermis médian du cervelet. A 10 h. 35, nouvelle injection de 25 centigrammes (10 centigr. 7 par kilogramme). L'animal fait alors des efforts de vomissement. Ses membres se relâchent et la rigidité disparaît. Il ne réagit pas aux excitations douloureuses et paraît anesthésié. On trépane rapidement et on constate que, malgré son état de torpeur, son excitabilité corticale est conservée. A 10 h. 55, nouvelle injection de 25 centigrammes (14 centigrammes par kilogramme). L'animal ne réagit pas aux excitations; néanmoins, son réflexe cornéen est conservé; le réflexe linguo-maxillaire est aboli; l'excitabilité de l'écorce cérébrale existe toujours. L'expérience n'a pas été poussée plus loin et l'animal a été sacrifié.

Au cours d'une autre expérience du même genre, l'animal est mort lorsque l'on a atteint la dose de 12 centigrammes par kilogramme. La rigidité apparue pour la deuxième injection de D. P. H., soit 6 centigrammes par kilogramme en tout, a disparu pour une dose plus forte.

Nous avons également fait des expériences sur des cobayes. Chez cet animal, après injection intra-péritonéale de 10 centigrammes par kilogramme, nous avons constaté également des symptômes de rigidité.

Sur la grenouille, nous avons cherché si la D. P. H. modifie les réflexes médullaires. Nous avons pris pour cela une grenouille dont le bulbe avait été détruit et nous avons répété sur cet animal la classique expérience de PFLÜGER sur les réflexes après injection sous-cutanée de 1 centigramme de D. P. H. Nous avons constaté que ces réflexes, soit directs, soit croisés, soit généralisés, persistent sous l'action du poison.

Ces simples expériences permettent de tirer quelques conclusions intéressantes sur le mode d'action de la D. P. H. : ce produit, tout d'abord, n'agit pas comme les Barbituriques à la façon d'un anesthésique; c'est seulement sous l'influence des doses fortes, voisines, chez le chien de 10 centigrammes par kilogramme, qu'on observe des phénomènes d'anesthésie. Des doses inférieures, soit 3 centigrammes par kilogramme dans la même espèce, sont suffisantes pour protéger l'écorce contre l'épilepsie. Or, à ces dernières doses, il n'existe aucun phénomène d'anesthésie. Ainsi donc, la D. P. H. n'empêche pas l'épilepsie en anesthésiant les cellules de l'écorce comme le font les Barbituriques. Nous avons d'ailleurs d'autres preuves de ce phénomène.

La rigidité est un symptôme tout à fait caractéristique de l'intoxication par la D. P. H. Chez l'animal intact, elle apparaît pour une dose de 6 centigrammes par kilogramme. Après une anesthésie préalable par le chloroforme 3 centigrammes par kilogramme suffisent pour la provoquer. Dans les expériences qu'il a rapportées à la

Société de Biologie, P. GLEY avait précisément utilisé des animaux préalablement anesthésiés. Si la production de la rigidité est un phénomène curieux, il est encore plus intéressant de constater que celle-ci disparaît sous l'influence de doses croissantes. Ce phénomène cyclique est d'ailleurs susceptible d'interprétation : la conception moderne de la voie extra-pyramidale suppose en effet que celle-ci est principalement constituée par deux voies dont le rôle physiologique est antagoniste : 1° la voie vestibulo-spinale qui unit le noyau de Deiters aux cornes antérieures de la moelle et qui transmet à celle-ci des influx provenant principalement des labyrinthes et du cervelet. Cette voie exerce une influence dynamogénique sur le tonus d'origine médullaire. Grâce à cette influence, ce tonus augmente et devient capable d'assurer le maintien des attitudes et notamment de la station; 2° la voie rubro-spinale qui réunit les noyaux rouges aux cornes antérieures de la moelle. Ce faisceau transmet une influence qui provient du vermis médian du cervelet et qui est inhibitrice du tonus médullaire, antagoniste par conséquent de l'action exercée par la voie vestibulospinale.

Lorsque l'on sectionne la voie rubro-spinale en laissant intacte la voie vestibulo-spinale, on supprime l'influence inhibitrice exercée par la première, ce qui permet à l'influence dynamogénique de la voie vestibulo-spinale de s'exercer librement. C'est la rigidité décérébrée découverte par SCHERRINGTON et que celui-ci obtenait par la section des pédoncules cérébraux. On peut l'obtenir au moyen d'une autre intervention consistant en l'ablation du vermis médian du cervelet; cette dernière action s'explique par les connexions qui unissent ce vermis aux noyaux rouges. Si ensuite on sectionne le faisceau vestibulo-spinal, la rigidité disparaît.

La section successive des deux faisceaux : rubro-spinal d'abord, vestibulo-spinal ensuite, entraîne donc l'apparition puis la disparition de la rigidité. Or, tel'e est précisément la succession des phénomènes que l'on observe

dans l'intoxication par la D. P. H. S'il est permis de raisonner par analogie, on peut supposer que ce poison s'attaque à la voie extra-pyramidale en imprégnant successivement, suivant la dose employée, le faisceau rubro-spinal, puis le faisceau vestibulo-spinal.

A un autre point de vue, nous nous sommes demandés s'il n'existe pas un rapport entre la protection contre l'épilepsie et l'apparition de la rigidité. A vrai dire, il faut une dose plus élevée pour obtenir l'apparition de la rigidité que pour protéger contre l'épilepsie. D'autre part, il n'existe pas d'argument laissant à penser que la voie extra-pyramidale participe à la production de l'épilepsie qui, au contraire, semble être d'origine exclusivement corticale. Malgré ces objections de principe, nous avons cherché s'il n'existe pas une influence de la rigidité sur l'épilepsie corticale. P. GLEY s'est bien entendu adressé pour cela, non à la section des pédoncules, mais à l'ablation du vermis du cervelet.

Voici le protocole d'une expérience :

Anesthésie par chloroforme-éther sur un chien fox bâtard de 9 kilogs. L'animal étant en décubitus ventral, un aide maintient la tête en flexion forcée. On sépare au bistouri sur la ligne médiane les muscles occipitaux et on les écarte de façon à découvrir l'écaille de l'occipital. On incise alors la dure-mère, ce qui permet à la pince gouge de réséquer la partie médiane de l'écaille occipitale jusqu'à la crête; ce qui découvre le vermis médian. Avec un bistouri tenu horizontalement le tranchant en l'air et qu'on enfonce d'arrière en avant en suivant le plancher du 4^e ventricule, on sépare, par une section franche de chaque côté, le vermis médian des hémisphères cérébelleux; le vermis n'étant plus retenu vient immédiatement. On complète la préparation en trépanant rapidement la région du gyrus-sigmoïde. On laisse alors l'animal se réveiller et, dès que l'anesthésique est éliminé, la rigidité se constitue très rapidement. A ce moment, on pratique l'excitation de la zone motrice et on constate facilement que la crise épileptique peut être obtenue. On complète l'expérience en injectant de la D. P. H. dans la veine (3 centigram-

mes par kilogramme). Après cette injection, la crise épileptique ne peut plus être obtenue.

Cette expérience apporte la preuve que la rigidité ne supprime pas l'épilepsie et que ce n'est pas, par conséquent, par suite de son aptitude à provoquer cette rigidité que la D. P. H. protège contre l'épilepsie corticale.

ACTION SUR L'ECORCE CEREBRALE

Les auteurs américains MERRITT et PUTNAM ont comparé la valeur anti-convulsivante d'un très grand nombre de substances, parmi lesquelles des anti-épileptiques reconnus comme les Bromures et les Barbituriques, et surtout différents dérivés de substitution de l'Hydantoïne. Cette étude a été réalisée sur le chat. L'excitation était faite à travers la peau sur l'animal éveillé et le circuit comprenait une source de courant continu, un rhéostat et un interrupteur mécanique fournissant 80 excitations par seconde. Ils déterminaient, pour chaque substance mise en essai, le seuil d'intensité nécessaire pour provoquer une crise. Chez l'animal normal, ce seuil est aux environs de 15 milliampères. Sous l'influence des anti-convulsivants il s'élève, et c'est cette élévation que les auteurs prenaient comme mesure du pouvoir anti-convulsivant.

Les auteurs américains ont eu en vue exclusivement le classement des anti-épileptiques et ne paraissent pas s'être souciés de la manière dont ils agissent sur l'écorce cérébrale. Du moins n'avons-nous trouvé dans les publications qu'ils ont faites jusqu'en 1940, c'est-à-dire dans celles dont il nous a été possible de prendre connaissance, aucune remarque sur les modalités de l'action des Hydantoïnes. C'est précisément ce point qui a fait l'objet de la communication de P. GLEY et que nous allons aborder dans ce chapitre.

Les expériences de P. GLEY ont été réalisées sur le chien, espèce animale qui se prête particulièrement bien

à l'étude de l'épilepsie électrique corticale. On sait en effet que peu d'espèces sont susceptibles de présenter cette sorte d'épilepsie. Parmi les animaux de laboratoire, seuls le chien et le singe, d'après François FRANCK dans son classique ouvrage sur les fonctions du cerveau, la présentent. Il faut y ajouter le chat, d'après MERRITT et PUTNAM. Les autres espèces de laboratoire, lapin et cobaye, ne présentent pas d'épilepsie corticale électrique; notons en passant que le cobaye est cependant susceptible de présenter des accès convulsifs réflexes sous des causes variées, qualifié d'épilepsie réflexe par BROWN-SEQUARD, et dont PAGNIEZ a montré l'origine parasitaire. Nous avons nous-mêmes constaté que le rat ne présente pas d'épilepsie électrique.

La technique utilisée est celle tout à fait classique, depuis les physiologistes FRITSCH et HIEZIG, et consiste à découvrir le Gyrus—Sigmoïde sous anesthésie générale avec mélange à parties égales chloroforme-éther; on met à nue la région fronto-pariétale, on désinsère le temporal et on fait une couronne de trépan; on agrandit l'orifice à la pince gouge de façon à dégager la partie antérieure du cerveau, on incise la dure-mère et on laisse l'animal se réveiller. Cette précaution est indispensable, l'anesthésie générale supprimant complètement l'excitabilité corticale ainsi que l'aptitude à l'épilepsie. On recherche alors la zone motrice, c'est-à-dire la circonvolution du Gyrus-Sigmoïde qui entoure le sillon cruciforme et qui est, chez le chien, l'homologue de la frontale ascendante de l'homme.

Au moyen d'un excitateur mis en rapport avec un chariot d'induction, on pratique l'excitation de cette zone motrice. Pour que l'accès épileptique se déclenche, il faut employer une excitation à la fois forte et prolongée; quelques secondes suffisent en général. La crise se manifeste par deux phases, l'une de convulsions toniques, l'autre de convulsions cloniques; elle s'accompagne, comme l'a montré François FRANCK, de diverses manifestations

viscérales : élévation de la tension artérielle, accélération de la respiration, mouvements de l'intestin; ces derniers phénomènes constituent l'épilepsie interne de François FRANCK; nous ne les avons d'ailleurs pas recherchés. Ce qui, à notre avis, constitue le caractère essentiel de l'épilepsie électrique, c'est le fait de la persistance des mouvements convulsifs après la cessation de l'excitation, ce critère d'ailleurs très simple est, à notre avis, le caractère distinctif du phénomène.

Si, sur un chien ainsi préparé, on fait une injection intra-veineuse de D.P.H. à la dose de 3 centigrammes par kilogramme, on constate fort aisément qu'il n'est plus possible de provoquer d'accès d'épilepsie. Les excitations les plus fortes et les plus prolongées de la zone motrice ne sont pas capables de déclencher l'accès. Ce phénomène n'est pas nouveau puisqu'il a été décrit par MERRITT et PUTNAM, mais il présente une particularité tout à fait surprenante décrite ci-dessous et qui paraît avoir échappé aux auteurs américains. Du moins ceux-ci n'en font-ils point mention.

Si, sous l'influence de la D. P. H., l'écorce cérébrale ne peut plus produire d'accès d'épilepsie électrique, elle a cependant conservé son excitabilité et celle-ci ne paraît même pas diminuée. Les excitations de la zone motrice, en effet, sont suivies de mouvements qui se produisent dans les muscles du corps correspondant au point moteur excité et qui ont lieu au moment même où le courant électrique passe dans l'écorce. Mais, l'excitation ne se généralise pas, ne persiste pas après la cessation du courant, en un mot ne provoque pas d'accès épileptique. Il y a là un caractère distinctif d'avec les Barbituriques, sur lequel P. GLEY a particulièrement insisté car, lorsqu'on injecte un barbiturique, quel qu'il soit, à une dose suffisante pour protéger l'écorce contre l'épilepsie, on abolit du même coup l'excitabilité de cette écorce. Les deux phénomènes, perte de l'aptitude aux crises épileptiques et perte de l'excitabilité pure et simple, vont de pair. Ils pa-

raissent d'ailleurs liés à la même cause qui est l'anesthésie de la cellule nerveuse. Il y a donc là une différence profonde entre les Hydantoïnes et les Barbituriques. Les Barbituriques sont des anesthésiques et c'est à ce titre qu'ils peuvent devenir anti-convulsivants. Les Hydantoïnes, au contraire, comme nous l'avons vu en particulier en étudiant leur action générale sur le S. N., ne sont pas des anesthésiques et agissent pour ainsi dire électivement sur l'aptitude de l'écorce à l'épilepsie électrique.

Nous verrons, dans un autre chapitre, que la chronaxie des neurones pyramidaux n'est pas modifiée par la D. P. H. Cela nous explique pourquoi l'Hydantoïne n'abolit pas l'excitabilité corticale. Quand un poison, en effet, abolit cette propriété de l'écorce, c'est parce qu'il modifie la chronaxie des neurones pyramidaux et crée ainsi, soit au niveau de l'articulation des neurones pyramidaux avec les neurones médullaires, soit à l'articulation des neurones médullaires avec les muscles à la périphérie un hétérochronisme qui bloque le passage de l'influx nerveux.

Ces constatations physiologiques nous rendent compte de certaines particularités de l'action de la D. P. H. chez l'homme. Les neurologistes qui ont eu l'occasion d'expérimenter cette substance ont noté que les malades soumis à ce traitement ne présentent pas l'état d'obnubilation dans lequel se trouvent, au contraire, les individus traités par les Barbituriques. En effet, d'après ce que nous venons de voir, les Barbituriques ne suppriment l'épilepsie corticale que s'ils sont administrés à dose anesthésiante. La D. P. H., au contraire, en protégeant l'écorce contre l'épilepsie, ne modifie pas le fonctionnement des neurones pyramidaux dont la chronaxie reste d'ailleurs normale, de sorte que l'on comprend maintenant pourquoi les sujets traités demeurent dans un état normal.

Il resterait, et c'est là un problème à résoudre, à déterminer le mécanisme cellulaire de l'action de la D. P. H.

On ne peut faire actuellement à cet égard que des hypothèses. Ainsi, le fait classique observé par François FRANCK que l'épilepsie électrique ne peut plus être obtenue après ablation de l'écorce grise tandis que la substance blanche reste excitable, indique nettement que le siège de l'aptitude à l'épilepsie se trouve dans l'écorce; mais, dans cette écorce même, elle peut se trouver soit dans les corps cellulaires des neurones pyramidaux, soit dans les neurones d'association qui unissent les différents points de l'écorce entre eux. La part jouée par ces derniers nous paraît quant à nous prépondérante, étant donné que la crise d'épilepsie comporte la généralisation de l'excitation et, par conséquent, la mise en jeu de ces neurones associatifs. C'est donc, nous semble-t-il, dans l'étude des propriétés de ces neurones que doit résider le mécanisme d'action de l'Hydantoïne.

ETUDE CHRONAXIMETRIQUE

Les recherches récentes sur le système nerveux central montrent l'importance de plus en plus grande de la mesure de la chronaxie. Cette constante du tissu nerveux nous renseigne mieux que toute autre propriété physiologique sur le fonctionnement des neurones. Son application à l'étude des régions supérieures du névraxe a déjà donné des résultats, notamment en ce qui concerne l'étude de la voie pyramidale qui entre en jeu pendant l'épilepsie. Il était donc tout indiqué de compléter l'enquête sur l'action de la D. P. H. par la recherche des chronaxies centrales ou périphériques. Cette recherche s'imposait d'autant plus que, sous l'influence des barbituriques, il se produit une élévation de la chronaxie aussi bien au niveau des neurones pyramidaux qu'au niveau des neurones périphériques, à laquelle on est en droit de rapporter l'action anticonvulsivante des corps de cette série. Nous diviserons cette étude en 2 parties : neurone périphérique et neurone central.

a) CHRONAXIE PÉRIPHÉRIQUE. — Cette étude a été faite sur la grenouille comme cela est classique, en déterminant la chronaxie du sciatique. Nous avons injecté dans le sac lymphatique dorsal une dose de 10 milligrammes de D. P. H. par animal, ce qui correspond, pour une grenouille de 20 gr. environ, à une dose de 0 gr. 5 par kilogramme de poids vif; cette dose est relativement considérable. Le nerf ayant été découvert a été sectionné de sorte que les mesures effectuées ensuite donneront la Chronaxie de Constitution et non celle de Subordination

qui, comme on le sait, consiste en une modification de la première sous l'influence des centres. Nous ne donnerons pas le détail de la technique employée qui est maintenant bien connue. Vingt minutes après l'injection, nous avons trouvé une Chronaxie de 0σ 37, c'est-à-dire un chiffre tout à fait normal. Au contraire, avec un barbiturique, on assisterait à l'élévation de la Chronaxie jusqu'au moment où, la Chronaxie nerveuse dépassant le double de la Chronaxie musculaire, il se produit un hétérochronisme neuromusculaire entraînant la disparition de l'excitabilité névro-directe. Or, nous n'avons rien observé de tel avec la D. P. H., ce qui nous amène à conclure qu'à l'inverse des barbituriques cette substance est sans action sur la Chronaxie motrice périphérique.

b) CHRONAXIE CENTRALE. — Les CHAUCHARD ont montré que les neurones pyramidaux ont la même Chronaxie à l'état normal que les neurones périphériques (1). Ces deux sortes de neurones forment donc un système isochrone, d'où il s'ensuit qu'une excitation unique d'un point moteur de l'écorce cérébrale suffit pour provoquer la contraction du muscle correspondant. On peut supposer que les neurones qui ont la même Chronaxie réagissent de la même façon aux poisons. Sans discuter ici ce point de pharmacologie, constatons simplement que les barbituriques agissent d'une façon identique sur les neurones périphériques et sur les neurones pyramidaux dont ils élèvent également la Chronaxie. P. GLEY, dans sa note déjà citée, a rendu compte de mesures de la Chronaxie corticale après intoxication par la D. P. H. et il a démontré que ce toxique ne modifie pas la Chronaxie. Voici le protocole de quelques expériences faites sur ce sujet :

(1) A. CHAUCHARD, B. CHAUCHARD et W. DRABOVITCH : La Chronaxie de l'écorce cérébrale aux divers temps du réflexe conditionné. Isochronisme des neurones centraux et périphériques (*C. R. Soc. de Biol.* 122 : 57-59, 1936).

29 JANVIER 1941 : Chien mâle adulte bâtard 10 kg. Sous anesthésie par mélange éther-chloroforme, on trépane pour découvrir le gyrus-sigmoïde gauche. On laisse alors l'animal se réveiller, précaution indispensable car la Chronaxie augmente sous l'influence de l'anesthésie générale. Trois-quarts d'heure après la fin de l'anesthésie (15 h. 45), l'animal est complètement réveillé et son écorce a recouvré son excitabilité. On commence alors les mesures de Chronaxie. Celles-ci sont faites au moyen du Chronaximètre mécanique de LAPICQUE et on emploie la méthode bipolaire avec des électrodes constituées par des fils d'argent distants d'un demi-centimètre et rendus impolarisables par chloruration. Le point moteur excité est celui de l'extension de la patte antérieure droite. Plusieurs mesures consécutives montrent une Rhéobase oscillant légèrement entre 4 volts 9 et 5 volts 5, les Chronaxies correspondantes variant de 5 σ à 8 σ . On injecte alors à 16 h. 15, par voie intra-veineuse, 30 centigrammes de D. P. H., soit 3 centigrammes par kilogramme, dose suffisante pour empêcher l'épilepsie corticale. Deux mesures chronaximétriques pratiquées à 16 h. 30 donnent respectivement rhéobase 3 volts 8, chronaxie 3 σ 5; rhéobase 4 volts 4, chronaxie 4 σ . A 16 h. 40, nouvelle injection de 30 centigrammes de D. P. H. A la suite de celle-ci se produit de la raideur dans les pattes. La rhéobase est à 4 V. 4 et la chronaxie s'est abaissée à 2 σ 5. Dans cette expérience, par conséquent, la chronaxie a plutôt baissé.

1^{er} FÉVRIER 1941 : Chien mâle adulte bâtard 6 kg. 5. Trépané dans les mêmes conditions que le précédent sous anesthésie éthérochloroformique. La mesure chronaximétrique est pratiquée trois heures et demie après la fin de l'anesthésie. On trouve à ce moment une rhéobase de 7 V. et une chronaxie de 9 σ . On injecte alors 20 centigrammes de D. P. H., puis, un quart d'heure après, 20 autres centigrammes, soit 40 centigrammes en tout. Les pattes de l'animal raidissent; la rhéobase passe à 8 V. et la chronaxie à 1 σ 5.

11 FÉVRIER 1941 : Chien de 5 kg. 6; fin de la trépanation à 15 h.; rhéobase 6 Volts, chronaxie 0 σ 25. A 15 h. 15, injection de 15 centigrammes, soit 3 centigrammes par kilogramme. De la rigidité des pattes apparaît. A 15 h. 35 on trouve rhéobase 8 V. 5, chronaxie 0 σ 25.

22 FÉVRIER 1941 : Chien de 8 kg. ; fin de la trépanation à 12 h. Mesures à 16 h. 15 : rhéobase 6 V., chronaxie 1σ . A 16 h. 20, injection de 25 centigrammes de D. P. H. ; à 16 h. 30, on trouve rhéobase 5 V. 5, chronaxie $0\sigma 25$. A 16 h. 45, injection de 25 centigrammes de D. P. H. et à 16 h. 55 la rhéobase est de 8 V. 5 et la chronaxie 2σ .

On voit que, dans ces expériences, la Chronaxie après l'anesthésie chloroformique et malgré le réveil restait en général plus élevée que normalement puisque, dans un cas seulement, celui du 11 février, le chiffre trouvé a été normal (Chronaxie $0\sigma 25$). Sous l'influence de la D. P. H., la Chronaxie s'est abaissée quand elle était élevée et, dans l'expérience où elle était normale, elle n'a pas été modifiée ($0\sigma 25$ après injection de 3 centigrammes de D.P.H. par kilogramme).

Rappelons que tout autre est l'action des Barbituriques, comme en témoigne l'expérience de contrôle suivante :

30 JANVIER 1941 : Chien de 9 kg. ; fin de la trépanation à 15 h. 15. Mesures à 16 h. 15 : rhéobase 3 V. 8, chronaxie 9σ , et à 16 h. 50 : rhéobase 4 V. 9, chronaxie 4σ ; à 17 h., injection de 2 cc. 4 de Somnifène (Le Somnifène est un mélange d'acide di-éthyl-barbiturique et d'acide allyl-iso-propyl-barbiturique en solution dans la di-éthylamine, chaque centimètre cube du mélange contenant 0 gr. 10 de chaque Barbiturique). La dose de 0 cc. 3 par kg., qui est précisément celle injectée dans l'expérience présente, suffit pour provoquer une anesthésie complète. Les résultats sont les suivants : A 17 h. 10, rhéobase 7 V. 6, chronaxie 5σ ; à 17 h. 15, rhéobase 8 V. 9, chronaxie 20σ ; à 17 h. 30, on ne peut plus obtenir la contraction des extenseurs de la patte antérieure. L'écorce est donc devenue inexcitable.

On voit, par ces essais, que la D. P. H. ne modifie pratiquement pas le chiffre de la Chronaxie. Or, P. GLEY avait d'abord conclu de ses expériences que la Chronaxie des neurones pyramidaux diminue sous son influence. En

réalité, comme nous venons de le voir, la Chronaxie après cessation de l'anesthésie est encore trop élevée et la D. P. H. doit seulement hâter le retour à l'état normal. Il est en outre fort intéressant de noter que, dans l'expérience du 11 février, au cours de laquelle un chiffre de Chronaxie normale a été trouvé, la D. P. H. ne l'a pas modifié. Il ne faut d'ailleurs pas perdre de vue que, lorsqu'un toxique modifie la Chronaxie d'un neurone, cette action, lorsqu'elle est suffisamment poussée, se traduit toujours par la perte de l'excitabilité électrique comme on l'observe par exemple avec les Barbituriques. Or, l'excitabilité subsiste dans l'intoxication par la D. P. H., comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent.

ANTAGONISME

L'analogie d'application de la D. P. H. et des Barbituriques conduisait tout naturellement à rechercher s'il n'existe pas un antagonisme entre cet anti-épileptique et les toxiques convulsivants comme il en existe un entre les Barbituriques et la Strychnine.

Cette question a déjà été abordée par P. GLEY qui a donné un résumé succinct de ses constatations (1). Nous allons donner ici le détail des expériences dont il nous a fait part et dont nous discuterons ensuite la signification.

Ces expériences ont été réalisées non seulement avec la Strychnine mais encore avec 2 autres toxiques convulsivants, la Cocaïne et le Cardiazol. Le choix de ces 3 poisons, qui appartiennent à des séries chimiques entièrement différentes, n'est cependant pas arbitraire. En effet, si ces poisons ont en commun la propriété de provoquer des attaques convulsives, du moins leur point d'attaque, c'est-à-dire la région du Système nerveux sur laquelle ils agissent, est entièrement différent :

— La Cocaïne, comme l'a montré autrefois Charles RICHET, est un poison cérébral qui agit principalement sur l'écorce du cerveau, de sorte que son pouvoir convulsivant est fortement aboli, sinon diminué, après ablation de cette partie du Système nerveux central.

— Le Cardiazol, dont l'étude est plus récente, porte

(1) P. GLEY. C. R. des *Séances de la Société de Biologie*. Mars 1941. Nos 5-6. P. 307.

son action sur la région protubérantielle; c'est ce qui résulte des expériences faites par J. ASUAD dans le laboratoire de P. GLEY et qui ont fait l'objet de sa thèse de Doctorat en Médecine (1). Cette expérimentation a en effet montré qu'après la section des pédoncules cérébraux le Cardiazol continue à provoquer des crises convulsives et qu'après section bulbaire il n'en provoque plus. Il résulte de cette double constatation que le Cardiazol porte bien son action sur la région protubérantielle.

— En ce qui concerne la Strychnine, nous avons à peine besoin de rappeler que l'action convulsivante de cet alcaloïde persiste après section du bulbe, ce qui prouve qu'elle agit sur la moelle.

Ces trois toxiques : Cocaïne, Cardiazol et Strychnine, embrassent donc bien les trois principaux étages de l'axe cérébro-spinal.

Les Barbituriques, quel que soit d'ailleurs le dérivé de cette famille auquel on fasse appel, exercent une influence très générale sur l'action de ces poisons convulsivants; qu'il s'agisse de la Cocaïne, du Cardiazol ou de la Strychnine, les dérivés de la Malonylurée se montrent antagonistes de tous ces toxiques. Cela est bien connu pour la Strychnine, depuis les travaux de IDE, et la thérapeutique dans les cas d'intoxication par les Barbituriques fait appel à cette notion pharmacodynamique. Cela est également connu pour le Cardiazol et ce corps a aussi été préconisé pour le traitement de l'intoxication par la Malonylurée. Quant à l'antagonisme entre la Cocaïne et les Barbituriques, quoique constaté cliniquement, il ne paraît pas encore avoir été étudié d'une façon systématique. Voici néanmoins une expérience faite avec le Gardénal qui semble indiquer que cet antagonisme existe également entre la Cocaïne et les Barbituriques :

13 DÉCEMBRE 1940 : Un cobaye, pesant 500 grammes, reçoit par

(1) J. ASUAD. Contribution à l'Etude de l'Epilepsie Experimentale. *Thèse Médecine*, Paris 1940.

voie intra-péritonéale 5 centigrammes de Gardénal, c'est-à-dire une dose de 10 centigrammes par kilogramme; trois-quarts d'heure après l'injection, il présente un certain degré de torpeur mais réagit toutefois vivement aux excitations douloureuses. On lui injecte alors par la voie intra-péritonéale 16 centigrammes de Novocaïne, soit environ 30 centigrammes par kilogramme. Après cette injection, il présente 3 petites crises convulsives très courtes et peu accusées. Au bout d'une demi-heure, il est complètement remis et survivra les jours suivants.

Un animal de même poids est pris comme témoin. On injecte la même dose de Novocaïne mais sans l'avoir fait précéder d'une injection de Gardénal. De violentes crises convulsives se déclenchent aussitôt et se continuent sans arrêt jusqu'à la mort de l'animal qui se produit une dizaine de minutes plus tard.

Cette expérience n'a pas été répétée, car son but n'était pas précisément d'étudier l'antagonisme Gardénal-Cocaïne. Il était bien plutôt de vérifier une conception d'ensemble qui guidait les recherches sur la D. P. H. et suivant laquelle les Barbituriques exercent une action très générale sur le tissu nerveux tandis qu'au contraire celle de la D. P. H. est très spécialisée. Nous avons vu dans un autre chapitre que l'étude de la chronaxie aboutit à une conclusion analogue et permet de montrer que les Barbituriques sont des poisons généraux du tissu nerveux. En outre, l'antagonisme entre la Strychnine et les Barbituriques peut s'expliquer par l'action en sens contraire des deux corps sur la chronaxie des neurones médullaires, la Strychnine diminuant cette constante de temps tandis que les Barbituriques tendent à l'augmenter.

Etant donné tous les faits d'antagonisme que nous venons de rappeler, l'influence éventuelle que peut exercer la D. P. H. sur les convulsions toxiques devait donc être recherchée. Voici quelques protocoles expérimentaux répondant à cette intention et tout d'abord un essai effectué avec la Cocaïne :

14 DÉCEMBRE 1940 : Un cobaye, pesant 500 grammes, reçoit 6 centigrammes de D. P. H. par voie intra-péritonéale; une demi-

heure après, il reçoit 16 centigrammes de Novocaïne par la même voie. De très violentes crises convulsives se déclenchent aussitôt et ne cessent pas jusqu'à la mort qui survient quelques minutes plus tard.

Une autre expérience a été faite d'une manière un peu différente en injectant en même temps, dans la même solution, le dérivé Hydantoïque et la Novocaïne. Le résultat obtenu a été le même. De violentes convulsions se sont déclarées qui ont provoqué la mort.

Ces expériences paraissent suffisantes pour conclure que la D. P. H. n'empêche pas les convulsions cocaïniques. La dose de D. P. H. injectée (12 centigrammes par kilogramme) était supérieure à la dose de Gardénal (10 centigrammes par kilogramme), doses d'ailleurs équivalentes au point de vue toxicité, qui dans l'expérience antérieurement relatée a permis la survie de l'animal et qui a, sinon complètement aboli les crises, du moins les a considérablement diminuées.

Voyons maintenant s'il existe un antagonisme entre la D. P. H. et le Cardiazol :

14 JANVIER 1941 : Un lapin gris mâle, pesant 2 kg. 600, reçoit en injection intra-péritonéale, 20 centigrammes de D. P. H. Une heure après, il reçoit par voie intra-veineuse 1 cc. de solution de Cardiazol à 10 p. 100. Il présente immédiatement une crise convulsive cardiazolique typique avec hyperrigidité en extension.

La dose de Cardiazol employée est celle qui a été utilisée par ASUAD dans ses expériences. Quant à celle de D. P. H. qui est approximativement de 8 centigrammes par kilog, elle est près de trois fois égale à celle qui, chez le chien, empêche l'épilepsie électrique. Malheureusement, la pénurie actuelle de lapins n'a pas permis de déterminer la dose toxique de D. P. H. pour cette espèce. Pour la souris, rappelons-le, elle est de 18 centigrammes par kilogramme. Il semble donc que, s'il y avait un antagonisme entre la D. P. H. et le Cardiazol, il aurait dû se manifester dans cette expérience.

Il nous reste maintenant à étudier l'antagonisme éventuel Strychnine-Hydantoïne. Cette expérience a été faite sur le cobaye. En voici le protocole :

2 JANVIER 1940 : Cobaye de 450 grammes. On lui injecte, à 16 heures, 5 centigrammes de D. P. H. par voie intra-péritonéale. A 16 h. 15, l'animal est couché, non pas en résolution musculaire, mais en extension. A 16 h. 25, on fait une injection intra-péritonéale de 1 milligramme de Strychnine; cinq minutes après, il présente un accès convulsif avec phase tonique en opisthotonos. Cinq minutes plus tard, à 16 h. 35, nouvelle injection de 1 mgr. de Strychnine; les convulsions augmentent et l'opisthotonos persiste. A 16 h. 45, injection de 2 milligrammes de Strychnine suivie, cinq minutes plus tard, de la mort de l'animal.

Cet essai, dans lequel l'injection de Strychnine a été suivie de convulsions malgré l'administration préalable de D. P. H., a été complété par un essai témoin :

Un cobaye, sensiblement de même poids que le précédent, auquel on a injecté par voie intra-péritonéale de la Strychnine sans avoir donné au préalable de D. P. H., a reçu une dose totale de Strychnine de 8 milligrammes, double par conséquent de celle de l'expérience précédente. L'animal n'a présenté de convulsions qu'après injection de cette dose et il n'est pas mort ensuite comme le précédent.

Ces constatations, loin de plaider en faveur d'un antagonisme entre la Strychnine et la D. P. H., tendraient plutôt à montrer que la D. P. H. augmente l'action de la Strychnine. Nous avons vu, en effet, en étudiant l'intoxication par la D. P. H., que cette substance peut provoquer à certaines doses des contractures qui n'ont d'ailleurs aucun rapport avec l'épilepsie corticale et qui témoignent d'une action spéciale sur le Système nerveux capable peut-être de favoriser l'intoxication strychnique.

De ces essais avec la Cocaïne, le Cardiazol et la Strychnine, ressort une conclusion des plus nettes : la D. P. H. n'est à aucun degré capable de s'opposer à ces trois sortes

d'intoxication. Il n'existe aucun antagonisme entre celles-ci et celle-là. Le nouvel anti-épileptique se montre donc profondément différent des Barbituriques puisque ceux-ci sont antagonistes des trois poisons convulsivants cités, comme cela est de notion classique pour la Strychnine et le Cardiazol et comme on vient de le voir pour la Cocaïne.

ABSORPTION BUCCALE

La D. P. H. étant prescrite par la voie buccale, il était tout indiqué d'étudier expérimentalement son absorption par cette voie. Cette recherche a été pratiquée chez le chien. Voici une expérience réalisée dans ce but :

16 AVRIL 1941 : Chien mâle adulte bâtard 7 kg. 900. A midi, on fait avaler à l'animal 5 comprimés de 10 centigrammes de D. P. H., soit 0 gr. 50 en tout. Cette dose, qui correspond à 6 centigrammes par kilogramme, est double de celle qui, par voie intraveineuse, est suffisante pour empêcher l'épilepsie corticale. A 15 heures, le chien est trépané, sous anesthésie générale par le mélange de chloroforme et d'éther. L'opération est faite en quelques minutes, de sorte que le réveil est très rapide. On pratique l'excitation faradique de la zone motrice de l'écorce et on obtient, au bout de 2 à 3 essais, une crise nette d'épilepsie. On sacrifie alors l'animal et on trouve dans son estomac un certain nombre de petits fragments de comprimés ; on n'en trouve pas, par contre, dans l'intestin.

Dans cet essai, l'animal n'a pas été protégé contre l'épilepsie. Peut-être le délai écoulé entre l'ingestion de la D. P. H. et l'épreuve avait-il été trop court. Aussi, dans une autre expérience faite exactement de la même manière, a-t-on laissé écouler un délai de sept heures entre les 2 opérations, toutes les autres conditions étant semblables. Malgré cela, on a pu déclencher très facilement la crise d'épilepsie. A l'autopsie, l'estomac et le petit intestin étaient vides. Cependant, le gros intestin contenait des matières à l'intérieur desquelles on a pu retrouver des petits fragments blancs.

Aussi, 2 autres expériences ont-elles été faites, dont nous ne donnerons pas les protocoles détaillés, car ils seraient calqués sur ceux des expériences précédentes. La dose ingérée de D.P.H. fut chaque fois de 6 centigrammes par kilogramme et le délai écoulé entre l'ingestion du produit et l'épreuve d'excitation de l'écorce a été de six heures et demie. Dans les 2 cas, on n'a eu aucune peine à déclencher la crise d'épilepsie. Dans les 2 cas également, une autopsie très soigneuse du tube digestif a été faite et, malgré un examen attentif de toute la longueur du tube digestif, facilité par la vacuité due au jeûne, aucun fragment des comprimés n'a été retrouvé.

Ces expériences montrent deux choses :

1° Que la D. P. H. est absorbée puisqu'on ne la retrouve pas dans le tube digestif;

2° Que, absorbée chez le chien, par voie digestive, elle ne protège pas contre l'épilepsie électrique.

Ces faits ne peuvent pas s'expliquer autrement que par la destruction de la substance dans le tube digestif. Il fallait donc rechercher à prouver la réalité de ce processus.

On pouvait envisager à ce point de vue une action soit de l'estomac, soit de l'intestin. La première éventualité est improbable, le contenu gastrique étant chez le chien fort acide; or, la D. P. H. est insoluble dans ce milieu. Elle est, au contraire, soluble en milieu alcalin, ce qui est la réaction de l'intestin, de sorte que nous avons réalisé des expériences avec la muqueuse intestinale. Deux essais concordants de ce genre ont été faits et voici le protocole de l'un d'entre eux :

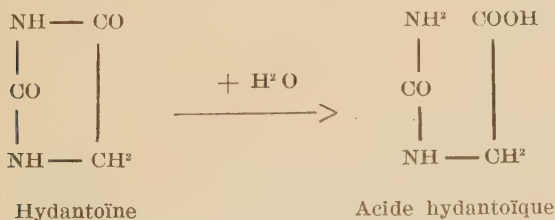
5 MAI 1941 : On prélève chez un chien l'intestin grêle dont on prépare la muqueuse comme pour extraire la secrétine. On fend l'intestin dans sa longueur, on le lave à grande eau, on l'étale sur une planche puis, avec le dos d'un couteau, on gratte la muqueuse. On en recueille ainsi 25 grammes qu'on place en suspension dans l'eau

•

avec 1 gramme de D. P. H. et avec de la soude diluée on a juste le pH à 9,6; on complète le volume à 100. On place à l'étuve à 37° et on laisse vingt-quatre heures. Le lendemain, on filtre la suspension et on injecte par voie intra-veineuse un chien préalablement trépané, à raison de 3 cc. de la solution pour chaque kilogramme du chien de sorte que, la préparation contenant 1 p. 100 de D. P. H., l'animal reçoit 3 centigrammes par kilogramme de ce produit, cette dose étant suffisante pour protéger contre l'épilepsie électrique. Or, dans nos 2 expériences, aucun effet protecteur n'a été observé et la crise d'épilepsie a été facilement déclenchée par l'excitation de l'écorce. Cette expérience indique donc bien que l'intestin détruit la D. P. H.

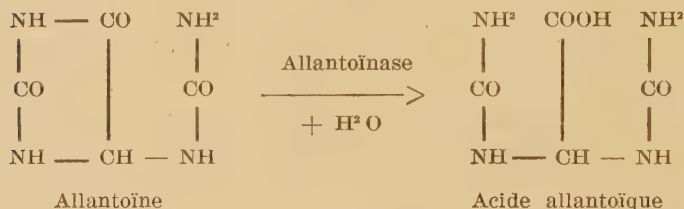
Sans élucider à fond le processus de destruction de la D. P. H., nous avons néanmoins réalisé une expérience qui nous semble indiquer comment il s'effectue :

A. BRUNEL (1) a étudié la dégradation de l'Allantoïne et montré que chez les champignons, les poissons et les batraciens, ce corps est transformé en Urée et qu'il se forme un terme intermédiaire, l'Acide allantoïque. Ces réactions sont dues à des diastases. Or, l'Allantoïne n'est pas autre chose qu'un dérivé de l'Hydantoïne. La transformation de l'Allantoïne en Acide allantoïque s'effectue par hydratation. Il en résulte l'ouverture du noyau d'Hydantoïne qui se trouve dans cette Allantoïne :

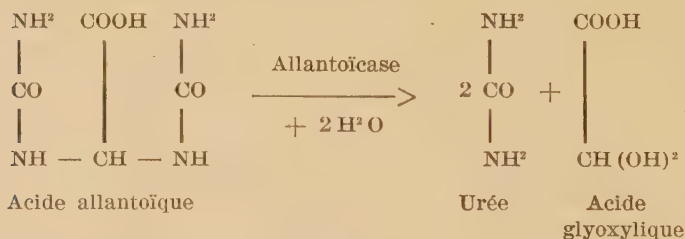


(1) A. BRUNEL. Métabolisme de l'azote d'origine purique chez les champignons, chez les poissons et les batraciens (*Bulletin de la Société de Chimie biologique*, t. XIX. 1937, pp. 747-756 ; 805-826 ; 1027-1036).

En comparant les formules de l'Hydantoïne et de l'Acide hydantoïque qui résulte par hydratation de l'ouverture du noyau d'Hydantoïne, on peut supposer que l'Hydantoïne ou ses dérivés sont attaqués de la même façon que l'Allantoïne.



A. BRUNEL n'avait pas étendu ses investigations aux mammifères. Nous avons utilisé la technique qu'il avait décrite antérieurement avec R. FOSSE pour rechercher si l'intestin du chien ne contient pas d'Allantoïnase. Cette technique consiste à rechercher l'acide glyoxylique ou l'urée qu'on peut obtenir par hydrolyse de l'acide allantoïque éventuellement formé sous l'action de l'Allantoïcase suivant la réaction :



Voici le protocole de l'expérience :

8 JUILLET 1941 : On prépare de la muqueuse intestinale comme pour l'extraction de la Secrétine. Cette muqueuse est mise en suspension dans l'eau salée à 9 p. 1.000 et laissée à la glacière pendant deux jours. On filtre et on place dans un tube à essai 20 cc. du filtrat qu'on additionne de 10 centigrammes d'Allantoïne. On prépare un témoin contenant également 10 cgr. d'Allantoïne, mais dans lequel la macération d'intestin est remplacée par de l'eau dis-

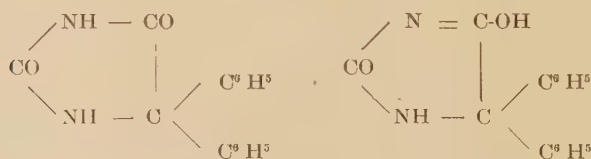
tillée. On ajuste les 2 préparations à pH 7 et on laisse à l'étuve à 37° jusqu'au lendemain. On fait alors la réaction de l'Acide Glyoxylique comme l'ont indiqué R. FOSSE, A. BRUNEL et P.-E. THOMAS. On mesure 2 cc. de liquide à étudier auquel on ajoute 0 cc. 1 d'une solution aqueuse de Chlorhydrate de Phénylhydrazine à 1 p. 100. On porte deux minutes au bain-marie bouillant, on refroidit, puis on ajoute 1 cc. 2 d'Acide chlorhydrique concentré, puis 0 cc. 1 de solution aqueuse de Ferricyanure de K à 5 p. 100; c'est le réactif SCHRYVER qui donne, avec l'Acide Glyoxylique, une coloration ~~rouge~~^{rouge}. Or, le résultat de l'expérience a été fort net : l'essai Allantoïne + macération d'intestin a donné une forte coloration rouge tandis que le témoin n'en a pas donné.

Il semble donc, d'après cet essai, que l'intestin du chien contient de l'Allantoïnase. Il aurait fallu évidemment compléter cette recherche en faisant des essais avec la D. P. H. et en cherchant son produit de transformation éventuel, l'Acide Hydantoïque. Ce serait la preuve nécessaire pour démontrer que l'Hydantoïne ou ses dérivés sont attaqués par le même processus que celui qui transforme l'Allantoïne en Acide Allantoïque. En l'absence de cette preuve, nous ne pouvons donc présenter ce processus que comme une hypothèse.

Quoi qu'il en soit du mécanisme des réactions dans lesquelles la muqueuse intestinale du chien détruit la D. P. H., la réalité même de cette destruction attire quelques remarques. On sait que le traitement de l'épilepsie corticale par la D.P.H. ne réussit pas à coup sûr. A côté des résultats extrêmement brillants obtenus dans la majorité des cas, il reste une certaine proportion d'échecs qui est, d'après MERRITT et PUTNAM, de 20 p. 100 des cas traités. La cause de ces échecs est restée inexpliquée. Or, à la suite des expériences que nous venons de relater sur la destruction de la D. P. H. dans l'intestin du chien, on peut se demander si un pareil processus ne se produirait pas aussi chez l'homme bien qu'à un moindre degré, ce qui rendrait compte des insuccès que nous venons de rappeler.

ETUDE EXPERIMENTALE DE LA METHYL-DIPHENYL-HYDANTOÏNE

Les auteurs américains ont fait l'étude expérimentale d'un assez grand nombre de dérivés de l'Hydantoïne. La plupart de ces dérivés sont le résultat de substitutions effectuées sur l'atome de carbone n° 5, c'est-à-dire sur le carbone qui, dans l'acide glycocholique entrant dans la constitution de l'Hydantoïne, formait une fonction alcool secondaire. Tous ces dérivés sont en somme très voisins les uns des autres. Au contraire, dans la Méthyl-3-Diphényl 5-5 Hydantoïne, il s'agit d'une substitution sur un des deux atomes d'Azote de la molécule d'urée qui entre dans la constitution de la molécule de D. P. H. Il s'agit donc d'un dérivé tout à fait différent des précédents. L'intérêt particulier de l'étude de ce corps résulte des considérations suivantes : l'Hydantoïne ainsi que la Diphényl-hydantoïne et les autres dérivés résultant de substitutions sur le même atome de carbone peuvent exister sous deux formes isomères, une forme cétonique et une forme énolique, cette dernière provenant à partir de la première forme de la migration de l'atome d'Hydrogène du radical NH lié au Carbonyl CO voisin pour constituer un radical OH ainsi que le montrent les formules suivantes :



Forme cétonique

Forme énolique

C'est l'existence de cette forme énolique qui permet à la substance de se dissoudre en milieu alcalin grâce à la constitution d'un ion OH.

Cette méthylation à l'azote, nom donné à cette opération migratrice, en faisant disparaître l'atome d'H du radical NH, effectue l'« émolisation » de la molécule; par conséquent cela supprime la possibilité pour la molécule de se « muter » ultérieurement, au cours d'un processus physiologique ou pour les besoins d'une réaction biologique, en cette forme, puisqu'elle l'a déjà. La molécule de M. D. P. H. n'existe donc plus au point de vue potentiel dynamique que sous la forme énolique. Ce dérivé méthylé à l'azote donne par conséquent la possibilité de déterminer si les Hydantoïnes agissent dans l'organisme sous forme cétonique ou sous forme énolique.

Le auteurs américains avaient étudié ce M. D. P. H. et l'avaient trouvé inactif. Nous avons refait de notre côté cette expérimentation, vu son intérêt théorique, exposé ci-dessus, avec un produit qui a été préparé dans le laboratoire du Dr. GIRARD. Ce produit étant insoluble dans l'eau, il a d'abord fallu trouver un solvant capable de le dissoudre et doué d'une toxicité assez faible pour pouvoir être injecté à l'animal. Il s'agit là d'un problème de technique pharmacologique qui se trouve souvent posé lorsqu'on doit introduire dans l'organisme des substances qui ne sont solubles ni dans l'eau ni dans l'huile, ces deux substances étant les seules que l'on puisse vraiment qualifier de solvants physiologiques.

Sans aborder ici le problème dans sa généralité, disons seulement que, dans le cas particulier qui était posé, il a pu être résolu grâce à l'emploi d'un solvant spécial présentant l'avantage d'être miscible à la fois à l'eau et aux substances dites lipoïdiques et qui, en outre, sans être tout à fait inoffensif, peut néanmoins être injecté à des doses suffisantes pour l'emploi qu'on veut en faire. Dans le cas particulier de la Méthyl-diphényl-hydantoïne, nous avons utilisé un mélange d'Acétyl-méthyl-éthyl-

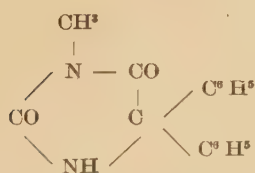
amine et d'eau contenant environ partie égale des deux liquides. Nous avons pu dissoudre dans ce mélange 6 p. 100 de M. D. P. H., de sorte que 1 cc. de la solution contenait 3 centigrammes du corps à étudier. Or, cette dose est égale à la dose de D. P. H. non méthylée qui, injectée au chien par voie intra-veineuse et par kilogramme de poids corporel, provoque l'action caractéristique de la D. P. H., c'est-à-dire la suppression de l'aptitude de l'écorce cérébrale à réagir à l'excitation électrique prolongée par l'apparition de crises épileptiques. La M. D. P. H. injectée dans ces conditions ne provoque en aucune façon cet effet, ainsi qu'en témoignent les expériences dont le protocole suivant donne un exemple typique :

24 JUILLET 1941 : Un chien mâle adulte bâtard, pesant 7 kg. 500, est anesthésié par inhalation avec un mélange de chloroforme et d'éther à parties égales. On trépane à gauche et on incise la dure-mère de façon à découvrir le gyrus-sigmoïde. On laisse alors l'animal se réveiller et on injecte dans la veine saphène 22 centigrammes de M. D. P. H., mise en solution dans 5 cc. d'Acétyl-méthyl-éthyl-amine. Cinq minutes après l'injection, on pratique, au moyen d'un chariot de DUBOIS-REYMOND, l'excitation forte et prolongée de la région motrice. Une crise épileptique typique, avec sa double phase de convulsions toniques et cloniques, se produit immédiatement. Pour compléter l'expérience, on injecte alors la même dose de D. P. H. non méthylée mise en solution dans quelques centimètres cubes de sérum physiologique alcalinisé par la soude diluée. Quatre essais d'excitation de l'écorce sont réalisés en vain et, malgré l'intensité et la persistance de l'agression, aucune crise ne se produit.

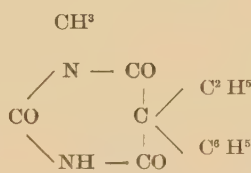
Cette expérience si démonstrative a été répétée une autre fois, dans les mêmes conditions, avec un résultat absolument identique. Il s'ensuit que la M. D. P. H. ne paraît pas doué des mêmes propriétés sur l'écorce cérébrale que la D. P. H. En nous référant à ce qui a été dit au début de ce chapitre sur l'influence de la Méthylation

à l'Azote sur la constitution de l'Hydantoïne, on peut en tirer la conclusion que l'Hydantoïne doit pouvoir s'isomériser à l'état de forme éolique pour exercer une action anti-épileptique. La substitution étudiée (Méthylation à l'Azote) empêche en effet une pareille éolisation de s'effectuer.

Il ne serait pas sans intérêt au point de vue théorique de comparer les dérivés de l'acide barbiturique à ceux de l'Hydantoïne au sujet de l'influence de la méthylation à l'azote sur l'activité physiologique de ces deux sortes de dérivés. Or, il existe un dérivé barbiturique méthylé à l'azote dont la synthèse et l'étude ont été faites. C'est la N-Méthyl-éthylphényl-malonyl-urée. Les schémas suivants permettent de comparer la formule de ce corps à celle de la N-Méthyl-diphényl-hydantoïne.



N-méthyl-diphényl-
hydantoïne



N-méthyl-éthyl-phényl-
malonylurée

Ces formules montrent l'étroite parenté des deux séries de corps. Cependant, la méthylation à l'azote dans la série des Barbituriques ne modifie pas sensiblement l'action physiologique des dérivés ainsi obtenus. Ainsi, le dérivé méthylé de la Malonylurée dont il est question ici diffère peut-être seulement des autres Barbituriques par une plus grande lenteur d'action, mais il possède tous les effets physiologiques de cette série tandis que la méthylation à l'azote de l'Hydantoïne abolit ses propriétés anti-épileptiques. Il est toutefois indispensable de remarquer que l'existence, dans les Barbituriques, d'un second groupe Carbonyl modifie profondément les aptitudes de la molécule. La méthylation étant effectuée sur un des

deux atomes d'azote, l'existence d'un second Carbonyl voisin de l'autre atome d'azote permet à la transformation énolique de la molécule de s'effectuer encore, tandis que cette possibilité est supprimée dans la série des Hydantoïnes après la monométhylation. Il y aurait donc lieu de faire la comparaison avec un dérivé barbiturique bi-N-méthylé, mais, à notre connaissance, pareil dérivé biméthylé n'a pas encore été préparé dans la série des Barbituriques.

CONCLUSIONS

Des expériences précédentes se dégagent les conclusions suivantes :

1° La Diphényl-Hydantoïne a une action élective sur l'aptitude de l'écorce cérébrale à l'épilepsie électrique. Elle ne modifie ni l'excitabilité de l'écorce, ni sa chronaxie.

2° En dehors de son action sur l'écorce, elle exerce une action sur la voie extra-pyramidale et provoque un syndrome analogue à la rigidité décérébrée.

3° Il n'existe pas d'antagonisme entre la Diphényl-Hydantoïne et les poisons convulsivants suivants : cocaïne, cardiazol, strychnine.

4° La Diphényl-Hydantoïne est détruite par la muqueuse intestinale du chien.

5° La méthylation à l'azote lui fait perdre son activité sur l'écorce.

Plusieurs de ces propriétés la différencient nettement des Barbituriques et en font un anti-épileptique que l'on peut qualifier d'électif.

Vu

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :

LOEPER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

AVANT, 1937 (1)

- BAEYER. — Faits pour servir à l'histoire du groupe de l'acide urique (*Ann. de chim. et de Phys.*, t. LXIII, p. 468, 1861).
- Recherches sur le groupe urique (*Ann. de chim. et de Phys.*, t. IV, p. 478, 1865).
- Sur l'allantoïne et l'acide hydantoïque (*Bull. Soc. Chim.*, N. S., n° 3-4-5-6, p. 147, 1865-1866).
- *Annalen der Chem. u. Pharm.*, t. CXXX, p. 158 (D'après WURTZ, Traité de Chimie biologique, Paris, 1885).
- BERLIT. — Ueber Erfahrungen mit Nirvanol (*Zeitschr. f. Neurol. u. Psychiat.*, Berl. 1920, LXI, 259-263).
- BRESLER. — Ueber Nirvanol nebst Mitteilung von Selbstversuchen (*Psychiat. Neurol. Woch.*, Halle a. S. 1918-19, XX, 94-96).
- BRODFELD (E.). — Erfahrungen mit dem Schlafmittel Nirvanol (*Med. Klin.*, Berl. 1920, XVI, 183).
- BRUNECKE. — Zusammenfassen des über Nirvanol (*Berl. Klin. Woch.*, 1920, LVIII, 324-326).
- CARSTEIN (P.). — Ueber Vergiftung durch Nirvanol (*Wochenschr. f. Therap. u. Hyg. d. Auges.*, Dres. 1919-20, XXIII, 49).
- CURSCHMANN (H.). — Ueber die Therapeutische und toxische Wirkung des Nirvanols (*Therap. Monatsch.*, Berl. 1918, XXXII, 53-58).
- FREUND (W.). — Nebenerscheinungen des Nirvanols (*Deutsche med. Woch.*, Leipz. Berl. 1919, XIV, 1388).

(1) Les références de ces travaux anciens nous ont été fournies par les *Fichiers du Monde Médical*.

FROBOESE (C.). — Gegen die Anwendung von Nirvanol (*Deutsche med. Woche.*, Leipz., Berl. 1920, XLVI, 186).

FUHRMANN. — Ueber Nirvanol (*Med. Klin.*, Berl. 1920, XVI, 783-785).

GUARESCHI (L.). — Sulle idantoine; sostituite ed alcuni acid uramidati (*Gior. d. r. Acad. di Med. di Torino*, 1891, 3 s., XXXIX, 737-751).

HARRIES et Maurus WEISS. — Ueber eine Darstellungsweise der Hydantoinen (*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. III, p. 3418, 1900).

HEINTZ. — Dérivé éthylié de l'hydantoïne et acide hydantoïque (*Bull. Soc. Chim.*, t. IV, p. 151, 1865).

HERZOG. — Sur l'acide hydantoïque (*Bull. Soc. Chim.*, t. VI, p. 146, 1866).

JACOB (Ch.). — Ueber Nirvanol-vergiftung (*Deutsche med. Woch.*, Leipz. Berl. 1919, XIV, 1331-1333).

JACOB (W.). — Ueber Nirvanol-exantheme (*Deutsche med. Woch.*, Leipz. Berl. 1920, XLVI, 279 also : *Arch. f. dermat. u. syph.*, Wien, Leipz. 1921, CXXX, 353-366).

KATZENSTEIN (J.). — Ueber Erfahrungen mit Nirvanol (*Med. Klin.*, Berl. 1920, XVI, 156).

MAJERUS. — Klinische Erfahrungen über Nirvanol (*Deutsche med. Woche.*, Leipz., Berl. 1918, XLIV, 1455).

— Erfahrungen über Nirvanol (*Deutsche Zeitschr. f. Nervenhe.*, Leipz., Berl. 1919, LXIII, 312-325).

MICHALKE. — Erfahrungen mit Nirvanol (*Deutsche med. Woch.*, Leipz. Berl. 1919, XLV, 381).

NEUBAUER. — Sur la créatine et la créatinine (*Bull. Soc. Chim.*, t. VII, p. 457, 1867).

READ (W.-T.). — Researches on hydantoin synthesi of the soporific 4.4-phenylethyl-hydantoin (nirvanol) (*Journ. American Chem. Soc.*, 1922, XLIV, 1746-1755).

REYE (E.). — Ueber die Schädlichen Wirkungen des Schlafmittels Nirvanol (*München med. Woch.*, 1920, LXVII, 1120).

ROEDER (Fr.). — Ueber die Anwendung von Schlafmitteln in der

Kinderheilkunde, mit besonderer Berücksichtigung des Nirvanols (*Göttingen*, 8° Berl. 1918).

SCHLICHTEGROLL. — Ein Fall schwerer Nirvanolsvergiftung mit Hel-
lung (*Berl. Klin. Woche.*, 1920, LVII, 611).

WERNECH (E.). — Phenyläthylhydantoin (Nirvanol) ein neues
Schlafund Beruhigungsmittel (*Deutsche med. Woch.*, Leipz.
Berl. 1916, XLII, 1193).

DEPUIS 1937

ANGLADE (L.) et COLOMB (D.). — Traitement et assistance des épi-
leptiques (*Gazette des Hôpitaux*, n°s 91-92, des 12-15 nov.
1941).

BAUDOUIN (A.). — C. R. Sté Méd. Hôp., Séance 10 mai 1940, A pro-
pos du traitement de l'épilepsie (*Presse Médicale*, n°s 56-57,
du 31 juillet 1940, p. 624).

— Le traitement de l'épilepsie par une marque française de
Diphényl-hydantoïne (Académie de Médecine, Séance du
4 mars 1941; *Bulletin de l'Acad. de Méd.*, t. 124, mars 1941,
n°s 9 et 10, pp. 239-242).

— et HAZARD (R.). — Action cardiovasculaire dépressive
exercée par la Diphényl-hydantoïne et son dérivé sodique,
par injection intraveineuse (Acad. de Méd., Séance du
8 juillet 1941; *Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 125, juillet 1941,
n°s 24 et 25, pp. 39-41).

BAUDOUIN (A.). — C. R. Sté Médico-Psychologique, Séance du 26 mai
1942, Discuss. Communic. BRISSOT et DELAGE (*La Presse
Médicale*, n° 34, du 18 juillet 1942).

— et REMOND (A.). — A propos du traitement de l'épilepsie
par la Diphényl-hydantoïne (Acad. de Méd., Séance du
21 juillet 1942; *Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 126, juillet 1942,
n°s 26 et 27, pp. 379-383).

BAUDOUIN (A.). — La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (enquête
de la *Vie Médicale*, n° 8, août 1942, pp. 115-120).

BERGOUIGNAN (M.). — Un nouveau traitement de l'épilepsie (*Jour-*

- nal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 15 nov. 1941, n° 23).
- La diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (enquête de la *Vie Médicale*, n° 8, août 1942, pp. 115-120).
- BLACK (M.-D.). — Value of diphenyl hydantoinate (dilantin) in psychoses with convulsive disorders (*Psychiatric Quart.*, oct. 1939, t. 13, p. 711).
- BLAIR (D.), BAILEY et GREGOR (Mc.). — Treatment of epilepsy with epanutin (*Lancet*, n° 6050, août 1939, pp. 363-367).
- et CAMB (M.-B.). — Hemiplegia complicating sodium diphenyl hydantoinate Therapy of epilepsy (*Lancet*, 10 fév. 1940, n° 6076, pp. 269-270).
- BLONSTEIN (M.) et LEWITT (J.-M.). — Toxic amblyopia resulting from sodium diphenyl hydantoinate (*New-York State J. Med.*, 40 : 1538-1539, oct. 15/1939).
- BRISSET et DELAGE. — Les dangers des thérapeutiques nouvelles : essai de traitement de l'épilepsie convulsive chez des enfants et adolescents par la diphényl-hydantoïne libre (C. R. Sté Médico-Psychol., Séance du 26 mai 1942, *Presse Médicale*, n° 34, du 18 juillet 1942, p. 467).
- BURROWS (R.-G.) et COOPE (R.). — Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate (*Lancet*, n° 11, mars 1940, p. 490).
- BUTTER (A.-J.-M.). — L'épilepsie traitée par l'épanutin (*Brit. Med. J.*, v.l. 1940, 23 mars, p. 483).
- CAILLEAULT (R.). — Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le diphényl-hydantoinate de soude (*Thèse Médecine*, n° 169, Paris 1942; *Gazette des Hôpitaux*, n° 26, p. 302, 10 juillet 1942).
- CARTAN (Mc.) et CARSON (J.). — Use of sodium diphenyl hydantoinate (*J. Ment. Sc.* 1939, t. 85, pp. 965-970).
- CHAVANY. — La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (enquête de la *Vie Médicale*, n° 8, août 1942, pp. 115-120).
- CHEYMOL (J.). — La 5-5 diphényl-hydantoïne et son sel de sodipm, médicaments antiépileptiques non hypnotiques (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1942, t. II, nos 8-9, pp. 305-309).

- CLAUDE (H.). — La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (enquête de *la Vie Médicale*, n° 8, août 1942, pp. 115-120).
- COHEN (B.), SCHOWSTACK (N.), MYERSON (A.). — The synergism of phenobarbital dilantin sodium and other drugs (*J. A. M. A.*, 114, n° 6, 10 février 1940, p. 480; in *Pr. Méd.*, 24-27 avril 1940, nos 38-39, p. 38).
- COOPE (R.). — A new remedy for epilepsy (*Lancet*, n° 6021, 21 janv. 1939, p. 180).
- DAUMEZON. — C. R. Sté Médico-Psychologique, Séance du 26 mai 1942 (*Presse Médicale*, n° 34, du 18 juillet 1942, p. 467).
- DAVIDSON (S.), SUTHERLAND (J.-D.). — Results with Epanutin in mental hospital patients (*Brit. Med. J.*, n° 4109, 7 oct. 1939, p. 720).
- DRAKE (M.-E.), GRUBER (C.-M.) et HAURY (V.-G.). — Action of sodium diphenyl hydantoinate (dilantin) on excised and intact uterus (*Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de Therap.*, 63 : 298-291, déc. 31/1939).
- Toxic actions of sodium diphenyl hydantoinate (dilantin) when « injected intraperitoneally and intra venously in experimental animal » (*J. Pharmacol. exper. therap.*, 68 : 433-436, avril 1940).
- DRAKE (M.-E.) et HAURY (V.-G.). — Effect of intravenous injections of sodium diphenyl-hydantoinate (dilantin) on respiration blood pressure and vague nerve (*J. Pharmacol. exper. therap.*, 68 : 36-40, jan. 1940).
- FABRE (A.) et FABRE (R.). — C. R. Acad. de Méd., Séance du 21 juillet 1942 : Discussion Communie. A. BAUDOUIN et A. REMOND (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 126, nos 26-27, juil. 1942, pp. 379-383).
- FETTERMAN (J.-L.). — Dilantin sodium dans le traitement de l'épilepsie. Recherches actuellement en cours (*J. A. M. A.*, 114, n° 5, 3 fév. 1940, pp. 396-400).
- FRANKEL. — Dilantin sodium in the treatment of Epilepsy (*J. A. M. A.*, 114, n° 14, 6 avril 1940, p. 1320).
- FROST (I.). — Sodium diphenyl-hydantoinate — preliminary observations in severe cases (*J. Ment. Sc.*, 1939, t. 85, p. 965).

- GLEYS (P.). — Action de la Diphényl-hydantoïne sur le système nerveux central (Société de Biologie, Séance du 22 mars 1941 ; *C. R. des Séances de la Société de Biologie*, t. 135, nos 5 et 6, mars 1941, p. 307).
- GOLDSTEIN (H.-H.) et WEINBERG (J.). — Comparative study of effectiveness of dilantin sodium and pheno-barbital in groups of epileptics (*Am. J. Psychiat.*, 96 : 1029-1034, mars 1940).
- Evidence expérimentale des propriétés anticonvulsivantes du Diphényl-hydantoïne de sodium (*Arch. of Neurol. and Psych.*, t. 43, n° 3, mars 1940, pp. 453-455. C. R. in *J. A. M. A.*, 114, n° 17, 27 avril 1940, p. 1696).
- GUICHARD (A.). — Premiers essais de traitement de l'épilepsie essentielle par la Diphényl-hydantoïne (C. R. Sté Médicale des Hôpitaux de Lyon, Séance du 30 juin 1942 ; *Presse Médicale*, n° 42, du 19 sept. 1942, p. 584).
- GUIRAND. — C. R. Sté Médico-Psychologique, Séance du 26 mai 1942 (*Presse Médicale*, n° 34, du 18 juillet 1942, p. 467).
- HAZARD (R.) et BAUDOUIN (A.). — Action cardiovasculaire dépressive exercée par la Diphényl-hydantoïne et son dérivé sodique par injection intraveineuse (Acad. de Méd., Séance du 8 juillet 1941 ; *Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 125, juillet 1941, nos 24 et 25, pp. 39-41).
- HOGSON (E.-R.) et REESE (H.-H.). — La dilantin dans l'épilepsie (*J. A. M. A.*, 114, n° 3, 20 janv. 1940, p. 286).
- INTOSH (F.-E.-M.). — Hypertrophy of gums to administration of dilantin sodium (*Amer. J. Orthodontics*, 26 : 908-909, sept. 1940).
- KIMBALL (O.-P.). — The treatment of epilepsy with sodium diphenyl-hydantoïne (*J. A. M. A.*, 112, n° 13, 1^{er} avril 1939, p. 1244-1245).
- HOVAN (T.-N.). — The use of dilantin in the treatment of epilepsy (*Ann. Int. Med.*, nov. 1939, t. 13, pp. 787-793).
- LAIGNEL-LAVASTINE — La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (enquête de la *Vie Médicale*, n° 9, sept. 1942, pp. 122-125).
- LAWS (J.-J.). — Epanutin in epilepsy (*Brit. Med. J.*, n° 4109, 7 oct. 1939, p. 725).

- LEGRAND (A.). — La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (enquête de *La Vie Médicale*, n° 9, sept. 1942, pp. 122-125).
- LENNOX (G.). — C. R. des travaux de MERRITT et PUTNAM au 3^e Congrès International de Neurologie de Copenhague, 21-25 août 1939 (*Lancet*, 31 déc. 1939, p. 1544. *Presse Méd.*, n° 5, 16 janv. 1940, p. 58).
- The drug therapy of epilepsy (*J. A. M. A.*, 114, n° 14, 6 avril 1940, p. 1347).
- LEREBOULLET (J.). — Synergie du Gardénal, du Diphényl-hydantoïne de soude et de diverses autres médications dans le traitement de l'épilepsie (*Paris-Médical*, n°s 40-41 des 5-12 oct. et 16 nov. 1940, p. 461).
- LHERMITTE (J.). — C. R. Acad. de Méd., Séance du 21 juillet 1942. Discussion Commun. A. BAUDOUIN et A. REMOND (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. 126, n°s 26 et 27, juillet 1942, p. 379-383).
- MARCHAND. — Note sur quelques cas d'épilepsie traités par le diphényl-hydantoïne (Solantyl) et par la diphényl-hydantoïne (Di-hydan.). C. R. Société Médico-Psychologique. Séance du 26 mai 1942 (*Presse Médicale*, n° 34, du 18 juillet 1942, p. 467).
- MERRITT (H. H.) et PUTNAM (T. J.). — Experimental determination of anticonvulsant properties of some phenylderivatives (*Science*, t. 85, pp. 525-526, 28 mai 1937).
- et SCHWARZ (D. H.). — A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals (*Arch. of Neurol. a. Psychiat.*, t. 39, mai 1938, pp. 1003-1015).
- MERRITT (H.H.) et PUTNAM (T. J.). — Sodium diphenyl hydantoïne in the treatment of convulsive disorders (*Jour. of the Amer. Med. Ass.*, 111 B, n° 12, 17 sept. 1938, pp. 1068-1073).
- C. R. présenté par LENNOX au 3^e Congrès International de Neurologie de Copenhague, 21-25 août 1939 (*Lancet*, 31 déc. 1939, p. 1544. *Presse Méd.*, n° 5, 16 janv. 1940, p. 58).
- Sodium diphenyl hydantoïne in treatment of convulsive

- seizures ; toxic symptoms and their prevention (*Arch. of Neurol. and Psych.*, t. 42, déc. 1939, pp. 1053-1058, in *J.A.M.A.* 114, p. 444, 3 fév. 1940, et dans *Revue Neurol.*, n°s 3-4, mars-avril 1942, p. 150).
- Further experiences with use of sodium diphenyl-hydantoïnat in treatment of convulsive disorders (*Amer. J. of Psychiat.*, n° 96, mars 1940, pp. 1023-1027; *J.A.M.A.*, t. 114, n° 23, 8 juin 1940, p. 2333).
- OSGOOD (R.), ROBINSON (L.-J.). — Comparative effects of phenobarbital and dilantin sodium in the treatment of epilepsy (*J.A.M.A.*, 114, n° 14, 6 avril 1940, p. 1334).
- PAGNIEZ (Ph.). — Un nouveau médicament contre l'épilepsie, le Diphényl-hydantoïnat de soude ou Epanutin (*Presse Médicale*, n°s 25-26 des 13-16 mars 1940, pp. 294-295).
- Le nouveau traitement de l'épilepsie par la Diphényl-hydantoïne et ses sels (*Paris-Médical*, n°s 47-48, nov. 1941).
- La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (Enquête de *La Vie Médicale*, n° 9, sept. 1942, pp. 122-125).
- et PLICHET (A.). — Remarques sur l'étiologie de l'épilepsie (*Presse Médicale*, n°s 38-39 du 30 avril et 3 mai 1941, pp. 473-475).
- PHILIPS (D.-P.), JACKSON. — Epilepsy as a prison problem. Its treatment with sodium diphenyl-hydantoïnat (*J.A.M.A.*, 112, n° 25, 24 juin 1939, p. 2634).
- PICKLES (H.-D.). — L'épanutin dans le traitement de l'épilepsie (*Brit. Med. J.*, v. 1. 1940, avril, p. 590).
- PLICHET (A.). — La Diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie (Enquête de *La Vie Médicale*, n° 9, sept. 1942, pp. 122-125).
- PRATT (M.-B.). — Sodium diphenyl-hydantoïnat (dilantin) and its combination with phenobarbital, in treatment of epilepsy (*Jour. of Mental Sc.*, sept. 1939, t. 85, p. 986).
- PUTNAM (T.-J.). — Use of sodium diphenyl-hydantoïnat as anti-convulsant (*J.A.M.A.*, 1939, mai 27, t. 112, p. 2190).
- ROBINSON (L.-J.). — Case of acute poisoning from dilantin sodium with recovery (*J.A.M.A.*, 115 : 289.290, juillet 27/1940).

- SCHAEFFER (H.). — Deux médicaments nouveaux dans le traitement de l'épilepsie (*Paris-Méd.*, nos 24-25, 15-22 juin 1940, pp. 293-298).
- STEEL (J.-P.) et SMITH (S.). — Epanutin in epilepsy (*Lancet*, n° 6050, août 12/1939, pp. 367-369).
- THOMA (K.-H.). — Dilantin hyperplasia of gingivæ (*Amer. J. Orthodontics*, 26 : 394-396, avril 1940).
- WILLIAMS (D.). — Epilepsy treated with sodium diphenyl-hydantoïnaté (Proceeding of the Roy. Soc. Med., juin 1939, p. 872. in *Lancet*, n° 6056, t. 237, 23 sept. 1939, p. 678).
- WILLIAMSON (B.-A.-M.). — Severe toxic effects of sodium diphenyl-hydantoïnaté in mentally defective epileptic (*J. Ment. Sc.*, 86 : 981-987, sept. 1940).
-

